RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11) 2.003.999

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public
de la demande 14 novembre 1969.
(51) Classification internationale **A 61 k 27/00//C 07 d 57/00.**

(21) Numéro d'enregistrement national 69 07280.
(22) Date de dépôt 14 mars 1969, à 14 h 23 mn.
(71) Déposant : Société dite : GLAXO LABORATORIES LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

Mandataire : Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, Paris (9e).

(54) **α-carbolines substituées, leur préparation et leurs applications.**

(72) Invention :

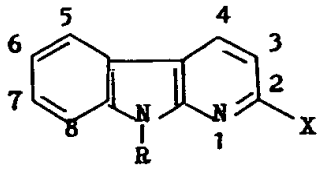
(30) Priorité conventionnelle :

(32) (33) (31) *Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 15 mars 1968, n° 12.730/1968 et n° 12.731/1968 au nom de la demanderesse.*

L'invention est relative à de nouvelles α-carbolines substituées possédant une activité antivirale.

Dans les demandes de brevet déposées ce jour par la Demanderesse pour "Dérivés d'azacarbazoles, leur préparation et leurs applications" et pour ""Nouvelles α-carbolines, leur préparation et leurs applications" on a décrit de nouvelles α-carbolines ayant une activité antivirale.

La Demanderesse a découvert que les α-carbolines substituées en position 2 possèdent une activité antivirale particulièrement utile. Ces nouveaux composés peuvent être définis comme des composés répondant à la formule:



I

(dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique, araliphatique, aromatique ou acyle substitué ou insubstitué, X est un atome d'halogène(par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode) ou le reste d'un nucléophile (par exemple d'un nucléophile carboné, oxygéné, azoté ou soufré) et dans laquelle les positions restantes du noyau peuvent être insubstituées ou substituées par, par exemple, un groupe hydroxy, aliphatique, araliphatique, aromatique, carboxy, ester carboxylique, acylamino, amino, alcoylamino, acyloxy, éther, nitro ou acide sulfonique ou des atomes d'halogène) ainsi que leurs sels physiologiquement compatibles.

Sont particulièrement intéressants les composés dans lesquels X représente un groupe hydroxy ou acyloxy ou le reste d'un alcool ou d'un phénol, d'ammoniac ou d'un dérivé d'ammoniac tel qu'une amine primaire ou secondaire, linéaire ou ramifiée ou cyclique, ou une hydrazine, d'un thiol ou d'un thiophénol, d'un cyanure ou d'une méthine réactive telle qu'un acétylacétate ou un malonate, l'acétylacétone ou le malondinitrile. L'invention ne comprend pas la 2-méthyl-α-carboline qui est un composé ancien ne présentant pas d'activité antivirale dans les essais effectués par la Demanderesse.

C'est ainsi, par exemple, que les groupes X peuvent être des groupes amino portant un ou deux groupes aliphatiques linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, ayant de préférence de 1

à 10 atomes de carbone, par exemple des groupes alcoyle, alcényle, alcynyle ou cycloalcoyle, ou des groupes arylaliphatiques ou aryle monocycliques, par exemple benzyle, phénéthyle, phényle ou tolyle. Les groupes X peuvent également être, par exemple, des groupes O-aliphatiques ou S-aliphatiques, par exemple O- ou S- alcoyle, alcényle, alcynyle ou cycloalcoyle. Les substituants N-, O- ou S- aliphatiques peuvent eux-mêmes porter d'autres substituants, par exemple des groupes amino, hydroxy ou thiol ou des groupes amino, éther, thioéther ou acyloxy substitués, par exemple des groupes mono- ou dialcoylamino, alcoxy, alcoylthio ou acyloxy aliphatiques (ayant de préférence de 1 à 6 atomes de carbone). Les groupes X peuvent aussi être, par exemple, des substituants aliphatiques portant en position α un groupe retirant des électrons, par exemple un groupe carboxyle estérifié, cyano ou acyle. Les groupes X peuvent également être par exemple, des groupes acyloxy qui peuvent porter des substituants tels que des atomes d'halogène ou des groupes éther, par exemple des groupes acyle aliphatique inférieur ou araliphatique monocyclique ou aromatique.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet des composés dans lesquels X représente un groupe alcoxy, par exemple un groupe méthoxy, butoxy, 2-diéthylamino éthoxy, 2-hydroxyéthoxy, 3-hydroxy propoxy, 2-(2'-hydroxyéthoxy)-éthoxy ou 2-(2'-[2"-hydroxyéthoxy]-éthoxy)-éthoxy; un groupe amino, par exemple un groupe amino insubstitué ou un groupe méthylamino, butylamino, octylamino, 2-diéthyl amino-éthylamino, 2-hydroxypropylamino, 3-hydroxypropylamino, 2-hydroxy-éthylamino, 5-hydroxy-n-pentylamino, 6-hydroxy-n-hexylamino, 3-méthoxypropylamino, anilino, morpholino, N'-méthyl-pipérazino ou diéthylamino; un groupe hydrazino; un groupe thioéther, par exemple un groupe phénylthio, butylthio, benzylthio ou 2-diéthylaminoéthyl-thio; un groupe cyano; un groupe méthyle substitué, par exemple un groupe acétyl méthyle, alcoxycarbonylméthyle tel qu'un groupe éthoxy carbonylméthyle ou dicyanométhyle. Lorsque X représente un groupe acyloxy, il est de préférence un groupe acétoxy, propionyloxy, phénylacétoxy ou benzoyloxy.

Les groupements particuliers précités concernant le substituant X en position 2 peuvent aussi avantageusement être présents en outre en position 4. Comme autres substituants du noyau on citera, par exemple, en position 4, un groupe nitro ou alcoyle, ou, en position

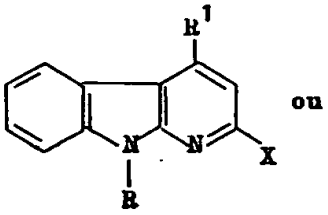
6, un groupe alcoyle, nitro, amino, alcoylamino ou acylamino, ou un atome d'halogène (par exemple de chlore).

Le substituant R est de préférence l'hydrogène, un groupe alcoyle ou un groupe dialcoylamino alcoyle ayant 1 à 6 atomes de carbone dans chaque groupement alcoyle, ou un groupe aralcoyle, par exemple méthyle, éthyle, propyle, hexyle, diméthylaminopropyle ou benzyle.

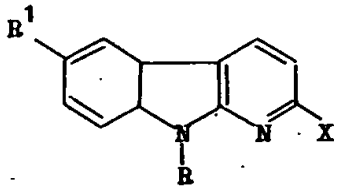
Les composés selon l'invention peuvent former des sels d'addition avec des acides, par exemple avec des acides minéraux tels que les acides sulfurique, bromhydrique, chlorhydrique, phosphorique ou nitrique et/ou des acides organiques tels que des acides alcoyl sulfoniques ou arylsulfoniques ou les acides tartrique, citrique, malonique ou fumarique. Les composés possédant des groupes acides peuvent former des sels avec des bases, par exemple des sels de métaux alcalins.

Les composés selon l'invention qui ont démontré une activité particulièrement intéressante dans les essais effectués sur des cultures tissulaires comprennent ceux indiqués dans les tableaux I et IA rapportés ci-après.

Dans les tableaux I et IA, les composés sont identifiés par rapport aux formules suivantes:



ou



(Tableau I) (Tableau IA)

Les valeurs numériques sont en relation avec l'activité antivirale, l'activité antivirale étant d'autant plus élevée que la valeur numérique est plus élevée. Le préfixe A signifie activité dans deux essais.

On peut voir, ainsi, que les nouveaux composés présentent une activité antivirale prononcée contre les virus Herpes Simplex, Adenovirus SV17, Influenza A2, Parainfluenza I, Rhinovirus type I, Rhinovirus Type V et/ ou virus Coxsackie A21.

Les composés selon l'invention possèdent, de manière surprenante, peu de toxicité par les voies orale et sous-cutanée et, par ex-

TABLEAU 1

DERIVES			Herpes Simplex	Adeno-virus SV 17	Influ-enza A 2	Para-Influ-enza	Rhino-virus Type 1	Rhino-virus Type V	Virus Coxsackie A 21
R	X	R^1							
H	$-NH(CH_2)_3\ CH_3$	H	A2	A1	0	0	1	A3	0
H	$-NH(CH_2)_3OH$	H	1	A1	A1	A1	A2	A2	A1
H	$-NH\ (CH_2)_5\ OH$	H	0	0	A2	A2	0	A2	A2
H	$-NH\ (CH_2)_3OCH_3$	H	1	0	0	A1	0	A3	0
H	$-NH\ CH_2\ CH-CH_3$ (OH)	H	1	A1	0	0	A1	A3	A2
H	$-NH\ CH_2CH_2-N$ (Et, Et)	H	3	0	A2	0	-	0	0
H	$-N$ (Et, Et)	H	2	0	2	0	0	A2	A2
H	$-O\ CH_2CH_2OH$	H	A2	2	A2	1	A2	A2	0
H	$-O(CH_2)_3OH$	H	A2	2	A2	A2	A3	A2	2
H	$-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$	H	A2	2	2	2	A1	A2	0
H	$-O(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$	H	1	A1	1	A2	1	A2	A1
CH_3	$-NH\ CH_3$	H	1	0	A2	0	A2	A1	A1
CH_3	$-NH(CH_2)_3CH_3$	H	0	0	3	0	A3	A2	2
CH_3	$-NH(CH_2)_5OH$	H	0	2	2	0	A3	0	0
H	$-NH(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$	2	-	0	0	A2	0	A2

TABLEAU I A

DERIVE			Herpes Simplex	Adenovirus SV17	Influenza A2	Para-Influenza 1	Rhino-virus Type 1	Rhino-virus Type V	Virus Coxsackie A 21
R	X	R_1							
CH_3	$-O(CH_2)_3OH$	H	A2	0	0	0	A3	A2	A2
CH_3	$-NHC_6H_5$	H	0	0	0	0	A3	0	1
CH_3	$-NH(CH_2)_6NH_2$	H	0	0	2	0	A3	0	2
$-CH_2N\ O$	$-NHCH_3$	H	1	0	0	0	A2	0	A2
$-(CH_2)_3NMC_2$	$-NH(CH_2)_3CH_3$	H	0	0	0	0	0	A3	0
H	$-NH(CH_2)_3CH_3$	NO_2	0	0	0	0	1	A3	A2
CH_3	$-NH(CH_2)_3CH_3$	Cl	1	0	2	0	A3	3	0
CH_3	$-NH(CH_2)_5OH$	Cl	A2	0	-	0	A3	A3	A3
$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$	Cl	H	0	2	0	0	0	A2	A2
CH_3	Cl	M	0	0	1	0	2	0	0
H	Cl	NO_2	0	2	0	2	0	0	0

exemple, la 2-butylamino-d-carboline a présenté, chez la souris, une DL_{50} de 3,5 g/kg (voie orale) et de 4 g/kg (voie sous-cutanée).

La 2-chloro-9-(3'-diméthylaminopropyl)-d-carboline présente une activité neuroleptique.

Les composés de formule I selon l'invention, du fait qu'ils possèdent une bonne activité antivirale, sont intéressants en médecine humaine et vétérinaire.

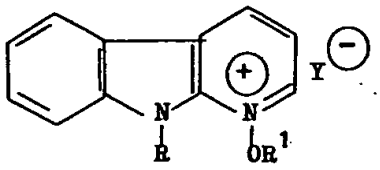
La nouvelle substance antivirale peut être présentée, aux fins d'administration, associée, si on le désire, avec un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiques ou vétérinaires ou autres agents médicamenteux appropriés, par exemple, à l'administration par voie orale, topique, rectale, intravaginale ou parentérale. On peut l'utiliser en même temps que d'autres agents médicamenteux, par exemple des agents anti-inflammatoires tels que des stéroïdes (par exemple le 21-phosphate de bêtaméthasone) ou des antibiotiques tels que la tétracycline, par exemple.

Les préparations solides destinées à la consommation par voie orale sont habituellement présentées sous forme de doses unitaires et comprennent, par exemple, des comprimés, des gélules, des pastilles, de la gomme à mâcher et des bonbons médicamenteux. Chaque dose unitaire contient de préférence de 0,05 à 4 g de substance antivirale active, avantageusement de 0,1 à 1,0 g. La substance peut être administrée, par exemple, de 1 à 3 fois par jour, mais il est préférable que la dose quotidienne totale ne dépasse pas 7 g. Les véhicules classiques pour ces préparations sont, par exemple, des sucres, des amidons, des alcools de sucres, la gélatine, la gomme de chiclé, le beurre de cacao, ainsi que d'autres agents nécessaires pour obtenir des compositions, tels que liants, lubrifiants, stabilisants, enrobages, arômes et colorants. Les compositions peuvent également prendre la forme de préparations liquides à ingérer par voie orale, telles que solutions, suspensions, sirops, élixirs, émulsions, granulés pour reconstitution avant utilisation, etc.. qui peuvent contenir des agents de mise en suspension, des agents émulsionnants, stabilisants et conservateurs, ainsi que des agents édulcorants, aromatisants ou colorants acceptables. Les composés peuvent être préparés pour applications locales sur les muqueuses du nez et de la gorge et peuvent prendre la forme de pulvérisations liquides ou d'insufflations pulvérulentes, de gouttes ou pommades

pour le nez, de badigeons pour la gorge, de gargarismes ou préparations similaires. Les compositions topiques pour le traitement des yeux et des oreilles et pour les applications externes peuvent être préparées en milieux huileux, aqueux ou pulvérulents, sous la forme de préparations ophtalmiques et collyres classiques, de badigeons pour la peau, de lotions, crèmes, pommades, poudres à saupoudrer, pansements médicamenteux, gouttes pour les yeux et lotions, etc.. Il peut également être avantageux de présenter les préparations sous forme d'aérosols pour les applications locales. Les suppositoires et pessaires peuvent contenir une base classique, par exemple de l'huile de théobroma, des polyglycols, des bases glyco-gélatineuses ainsi que, le cas échéant, des agents tensio-actifs. Les préparations injectables peuvent prendre la forme de solutions aqueuses ou huileuses, d'émulsions ou de suspensions aqueuses ou huileuses ou de solides aux fins de reconstitution avant utilisation. Comme véhicules appropriés on citera, par exemple, l'eau stérile apyrogène, les huiles acceptables par voie parentérale, des esters huileux ou autres milieux non aqueux tels que le propylène glycol, contenant éventuellement des agents de mise en suspension, dispersants, stabilisants, conservateurs, solubilisants, émulsionnants ou tampon.

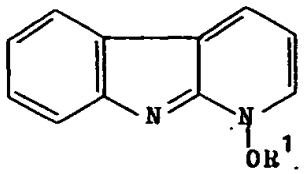
Les composés de formule I tels que décrits ici sont préparés, de façon appropriée, par les procédés nouveaux suivants qui constituent encore d'autres caractéristiques de l'invention:

1. Les composés de formule I dans lesquels X est autre qu'un atome d'halogène ou qu'un groupe acyloxy peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule:



II

(dans laquelle R a la signification précitée et R^1 est un groupe aliphatique ou araliphatique, le noyau étant insubstitué ou substitué comme défini ci-dessus mais étant insubstitué en position 2, et Y^- est l'anion d'un mono- ou polyacide organique ou inorganique) ou d'un composé de formule:



III

(dans laquelle R^1 a la signification indiquée pour la formule II) sur un réactif nucléophile, c'est-à-dire un réactif qui fournit un nucléophile tel qu'un nucléophile carboné, oxygéné, azoté ou soufré. Par l'expression "nucléophile carboné, oxygéné, azoté ou soufré" on veut désigner ici des nucléophiles capables d'entrer en réaction nucléophile sur l'un de leurs atomes de carbone, d'oxygène, d'azote ou de soufre. C'est ainsi que les nucléophiles carbonés peuvent provenir de cyanures et de méthines réactives, par exemple d'esters maloniques, de malondinitriles, d'acétylacétates ou d'acétylacétones et de leurs dérivés avec des métaux, par exemple de leurs dérivés avec des métaux alcalins. Les nucléophiles oxygénés peuvent provenir d'hydroxydes, d'alcools et de phénols ainsi que d'alcoolates ou de phénolates. Les nucléophiles azotés peuvent provenir de l'ammoniac, d'amines primaires ou secondaires, cycliques ou cycliques, ou d'hydrazines. Les nucléophiles soufrés peuvent provenir de thiols et de thiophénols ainsi que de leurs sels, par exemple de mercaptides de métaux alcalins, de thiophénolates, etc..

Les composés de formules II et III sont décrits dans la demande de brevet déposée ce jour par la Demanderesse pour "Dérivés d'aza-carbazoles, leur préparation et leurs applications". C'est ainsi que les 1-oxydes peuvent être préparés à partir d'une α-carboline correspondante, insubstituée en 2, par réaction avec un peracide, par exemple l'acide peracétique ou trifluoro ou trichloroperacétique, l'acide perbenzoïque ou m-chloroperbenzoïque.

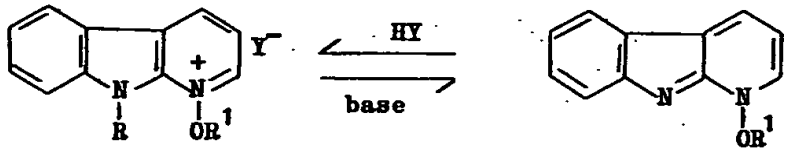
On peut effectuer l'oxydation dans une gamme de température étendue, par exemple entre -20°C et 120°C. Tandis que l'acide m-chloroperbenzoïque oxyde rapidement à température ambiante, l'acide peracétique oxyde le mieux à environ 60°C. Le peracide peut être préparé séparément, ou être obtenu <u>in situ</u>, en ajoutant l'acide carboxylique correspondant, par exemple l'acide acétique, en même temps que du peroxyde d'hydrogène. Dans ce dernier cas, il est souvent nécessaire d'ajouter une quantité supplémentaire de peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction.

Les composés de formule III peuvent être préparés à partir des composés de formule II par réaction avec un ester aliphatique ou araliphatique réactif, par exemple un halogénure (par exemple chlorure, bromure ou iodure), un sulfate (par exemple sulfate de diméthyle ou de diéthyle), un ester sulfonylique tel qu'un toluène-p-sulfonate d'alcoyle ou un tétrafluoroborate de trialcoyloxonium.

Il est préférable d'effectuer l'alcoylation ou l'aralcoylation à une température comprise entre 0 et 150°C.

Cette dernière réaction avec l'ester réactif est effectuée, de manière appropriée, en présence d'un solvant inerte, par exemple un hydrocarbure tel que le benzène ou le toluène ou un hydrocarbure halogéné tel que le chloroforme, ou en présence d'un excès de l'ester réactif qui, lorsqu'il est liquide, peut servir de milieu réactionnel.

Les composés de formule II (dans lesquels R est un atome d'hydrogène) sont transformés par traitement avec une base. L'élimination du proton est réversible;



II (R = H) III

Il est préférable d'effectuer la réaction avec le réactif nucléophile en milieu basique. Souvent, le nucléophile lui-même est basique, par exemple, l'ammoniac ou la méthylamine, ou un alcoolate ou mercaptide de métal alcalin, mais, lorsque le nucléophile est neutre, on peut ajouter une base, par exemple un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium ou de potassium, ou un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Ou bien, on peut ajouter un métal alcalin tel que le sodium ou le potassium.

Le milieu solvant utilisé dans la réaction peut être, par exemple, l'eau, un alcool, un solvant amidique substitué, un éther cyclique ou un solvant hydrocarboné; cependant, dans bien des cas, on peut utiliser un excès du réactif nucléophile, lorsqu'il est liquide à la température de la réaction.

Il convient d'effectuer la réaction nucléophile à une tempéra-

ture pouvant atteindre 200°C, en utilisant un récipient scellé lorsque cela est nécessaire.

On peut effectuer la transformation des composés de formule II en composés de formule III en utilisant une gamme étendue de bases comprenant, par exemple, des cyanures, hydroxydes, carbonates et carbonates acides de métaux alcalins, l'ammoniac, des amines et des hydroxydes d'ammonium quaternaire ainsi que des résines échangeuses d'anions sous forme hydroxyle. Dans les conditions appropriées, le traitement avec beaucoup de ces bases conduit ensuite à la formation d' α-carbolines substituées en 2, selon l'invention.

Les solvants utilisables pour la transformation en la base d' anhydronium peuvent être le réactif lui-même, ou toute une gamme de solvants, par exemple des alcools, des mélanges hydro-alcooliques, des cétones, des éthers et des hydrocarbures.

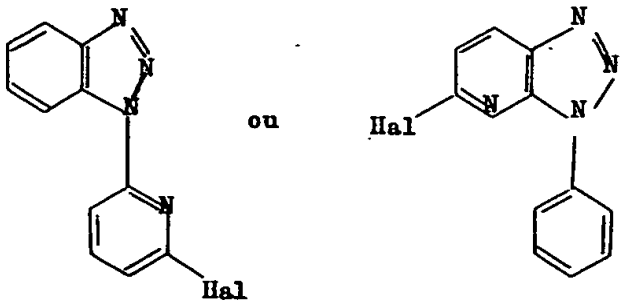
2. Les composés de formule I dans lesquels X est autre qu'un atome d'halogène ou qu'un groupe acyloxy peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule I,dans lequel X est un atome d' halogène, particulièrement un atome de chlore ou de brome, avec un réactif nucléophile tel que défini à propos du procédé 1. Lorsqu'on utilise un nucléophile oxygéné, il est préférable d'ajouter un excès de 1 à 15 équivalents molaires d'une base telle que l'hydroxyde de potassium.

De manière appropriée, on peut habituellement utiliser un excès du réactif nucléophile à titre de solvant pour la réaction, mais, lorsque cela est possible, on peut utiliser l'eau ou un alcool inférieur tel que l'éthanol comme diluants.

On peut effectuer la réaction à la température du reflux du système, ou dans un récipient clos, à une température plus élevée.

Lorsqu'on utilise un nucléophile contenant à la fois un groupe amino et un groupe hydroxy, en l'absence d'addition d'une base, la réaction a lieu par la voie de l'atome d'azote.

3. Les composés de formule I (dans lesquels X a la signification précitée et R est l'hydrogène) peuvent être préparés, de manière appropriée, par une adaptation de la synthèse selon Graebe-Ullmann (cf., par exemple, Freak & Robinson, J. 1938, 2013-15), en faisant réagir avec un acide un triazole répondant à la formule ayant la structure suivante :

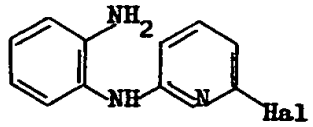


V ou VI

(X ayant la signification précitée).

L'acide peut être, par exemple,un acide minéral tel que l'acide sulfurique ou phosphorique anhydre ou, mieux, l'acide polyphosphorique. Il est préférable d'effectuer la réaction à une température élevée, par exemple de 100 à 250°C, avantageusement d'environ 200°C.

Les composés de formule V dans lesquels X est un halogène peuvent être préparés par diazotation d'un composé de structure:

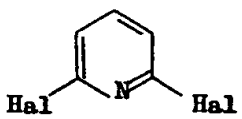


VII

(dans laquelle Hal est un atome d'halogène), par exemple par réaction avec un nitrite, en présence d'un acide, avantageusement un acide minéral tel que l'acide chlorhydrique qui peut être mélangé à un acide aliphatique tel que l'acide acétique.

Les composés de formule V dans lesquels X est le reste d'un nucléophile peuvent être préparés à partir de composés de formule V dans lesquels X est un halogène, par réaction avec un réactif nucléophile dans des conditions sensiblement identiques à celles décrites à propos du procédé (2) ci-dessus.

Le composé de formule VII peut, à son tour, être préparé par réaction d'une o-phénylènediamine avec une 2,6-dihalogéno-pyridine de structure:



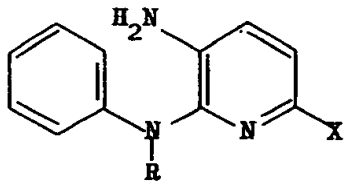
VIII

(dans laquelle Hal est un atome d'halogène), éventuellement en présence d'un agent de fixation des acides tel qu'un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin.

On peut également préparer les composés de formule V en chauffant ensemble un composé de formule III et du benzotriazole.

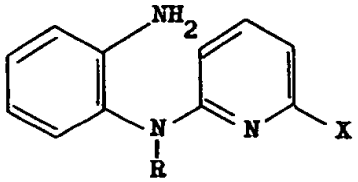
On peut préparer le composé de formule VI par diazotation d'une 2-anilino-3-amino-6-halogénopyridine obtenue par réaction d'une 2,6-dihalogéno-3-nitropyridine (par exemple la 2,6-dichloro-3-nitropyridine)(A.R. Katritzky et al, J. 1967 (B), 1204) avec l'aniline suivie de réduction du groupe nitro, par exemple par hydrogénation.

4. On peut également préparer les composés de formule I (tels que décrits ici) par une adaptation de la synthèse de Pschorr consistant à diazoter un composé de formule:



IX

(dans laquelle R et X sont tels que définis à propos de la formule I, R étant autre que de l'hydrogène) de préférence par réaction avec un nitrite en présence d'acide, et à traiter le diazonium intermédiaire par un catalyseur telle qu'un précipité de cuivre pulvérulent. Une autre adaptation de cette réaction consiste à diazoter un composé de formule:



X

(dans laquelle R et X sont tels que définis à propos de la formule IX) et à traiter le diazonium intermédiaire par un catalyseur tel que le cuivre pulvérulent. Il est préférable d'effectuer la réaction de diazotation en solution aqueuse, et on peut effectuer l'addition du catalyseur (par exemple du cuivre pulvérulent précipité) à une température élevée, comprise entre 0 et 45°C.

5. Les composés de formule I dans lesquels X est un groupe acyl-

oxy, peuvent être préparés par réaction d'un 1-oxyde d'α-carboline sur un anhydride utilisé comme agent acylant.

L'anhydride utilisé comme réactif peut être un anhydride symétrique tel que l'anhydride acétique, l'anhydride propionique, etc.. ou un anhydride mixte, par exemple des anhydrides mixtes aliphatique, araliphatique- ou aromatique-sulfonylique ainsi que des anhydrides mixtes formés avec des acides alcoylcarboniques. L'anhydride peut être représenté par la formule XA dans laquelle X est un groupe acyle et A est un substituant, éliminable sous forme d'acide. C'est ainsi que A peut être, par exemple, un groupe acyloxy carboxylique aliphatique, araliphatique ou aromatique tel qu'un groupe formyloxy, acétoxy, propionyloxy, benzoyloxy, etc.. ou un groupe alcoxy-carbonyloxy, par exemple un groupe éthoxycarbonyloxy ou isobutoxycarbonyloxy, un groupe alcoyl-, aralcoyl- ou arylsulfonyloxy tel qu'un groupe mésyloxy ou tosyloxy ou un atome d'halogène.

L'anhydride peut éventuellement être engendré in situ, en utilisant des réactifs tels que l'halogénure d'acide correspondant, en présence d'un sel d'un acide carboxylique ou sulfonique, par exemple un sel de métal alcalin (sodium ou potassium).

D'une façon générale, la température de la réaction est comprise entre 0 et 150°C. Dans les conditions normales, un excès de l'anhydride utilisé comme réactif sert de solvant réactionnel, mais un solvant peut être présent (par exemple la pyridine, l'acide acétique, etc..).

Lorsque la position 9 est insubstituée, la réaction a également normalement lieu sur cette position pour introduire un groupe 9-acyle. Lorsque ce groupe n'est pas désiré, on peut l'éliminer par hydrolyse dans des conditions acides ou alcalines. Le solvant utilisé pour l'hydrolyse est avantageusement un solvant polaire, par exemple l'eau ou un alcool aqueux.

Lorsqu'on opère en milieu acide, l'hydrolyse sélective, permettant d'éliminer seulement le groupe 9-acyle, est possible. Toutefois, lorsqu'on opère en milieu alcalin, le groupe 2-acyloxy est habituellement transformé en hydroxyle et nécessite une acylation sélective. Lorsque le groupement 1-oxyde n'est plus présent, l'acylation a lieu aisément sur le groupe 2-hydroxyle, sans attaque appréciable sur la position 9. D'une façon générale, on peut utiliser n'importe quel agent acylant approprié pour l'acylation des groupes

hydroxyle, par exemple les anhydrides décrits ci-dessus, ou des halogénures d'acides, des cétènes, etc..

C'est ainsi, par exemple, que pour obtenir la 2-acétoxy-α-carboline, on peut faire réagir un 1-oxyde d'α-carboline avec l'anhydride acétique à température élevée, afin d'obtenir la 2-acétoxy 9-acétyl-α-carboline qu'on peut hydrolyser en milieu alcalin, par exemple à l'aide d'une solution hydro-alcoolique d'hydroxyde de sodium, afin d'obtenir la 2-hydroxy-α-carboline qu'on peut ensuite monoacyler par chauffage avec l'anhydride acétique, obtenant ainsi le produit désiré.

Les composés de formule I préparés par l'un quelconque des procédés 1 à 5 peuvent, si nécessaire, être transformés en leurs sels physiologiquement compatibles, de n'importe quelle manière appropriée par exemple par réaction avec un acide ou une base appropriés.

Pour obtenir un composé de formule I dans lequel R est un groupe aliphatique, araliphatique ou aromatique, on peut transformer un composé correspondant, dans lequel R est un atome d'hydrogène, en un de ses dérivés de métal alcalin, par exemple par réaction avec un hydrure de métal alcalin tel que l'hydrure de sodium, suivie de réaction avec un réactif RZ dans lequel R est un groupe aliphatique ou araliphatique et Z est un atome ou groupe qui se sépare sous la forme d'un sel formé avec le métal alcalin, par exemple un atome d'halogène ou un groupe hydrocarbosulfonyle ou sulfate. Un iodure d'alcoyle, par exemple l'iodure de méthyle, réagit facilement de cette manière.

Comme autres modes de substitution en 9 on citera la réaction d'une α-carboline insubstituée en 9 et substituée en 2 avec du formaldéhyde et une amine secondaire (réaction de Mannich), afin d'obtenir des composés 9-amino(tert.)méthyliques, la réaction étant effectuée, par exemple, en milieu aqueux, l'amine secondaire étant par exemple une dialcoylamine telle que la diméthylamine ou une amine hétérocyclique telle que la morpholine, par exemple.

On peut préparer les 2-halogéno-α-carbolines ayant un substituant en position 4 par réaction d'un 1-oxyde d'α-carboline insubstituée en 2 et substituée en 4 sur un oxyhalogénure de phosphore, selon le procédé décrit dans la demande de brevet déposée ce jour par la Demanderesse pour "Nouvelles α-carbolines, leur préparation et leurs applications". On fait avantageusement réagir l'oxyhalogé-

nure de phosphore, de préférence l'oxychlorure, dans un amide, un imide ou une hydantoïne N-substitués comme solvant, par exemple un dialcoyl formamide ou acétamide tel que le diméthyl formamide, ou est ajouté en excès en présence de 0,5 à 5% vol/vol d'eau et d'un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux, par exemple d'un halogénure tel que le chlorure de lithium. C'est ainsi, par exemple, q' on peut faire réagir le N-oxyde de 4-chloro-α-carboline avec l'oxychlorure de phosphore dans le diméthylformamide, pour obtenir la 2,4-dichloro-α-carboline; par réaction avec un réactif nucléophile, comme décrit ci-dessus, il est possible de remplacer les atomes d' halogène par des substituants identiques en les positions 2 et 4. Inversement, il est possible de faire réagir un 1-oxyde de 2-halogéno-α-carboline insubstituée en 4 avec l'oxyhalogénure de phosphore réactif, comme ci-dessus, pour obtenir la même 2,4-dihalogéno-α-carboline.

On peut préparer des composés substitués en 6, selon l'invention, par substitution nucléophile d'une 2-halogéno-α-carboline de départ possédant déjà le substituant désiré en 6, par exemple un substituant 6-alcoylique, ou un substituant en 6 permettant d'obtenir le substituant désiré par réaction ultérieure, par exemple un groupe nitro qui peut fournir un groupe amino par réduction, ou un groupe amino substitué , ou un groupe acylamino substitué, par réduction et acylation ou alcoylation. On peut effectuer la transformation d'un groupe nitro en un groupe amino, amino substitué ou acylamino avant ou après réaction sur la position 2 pour introduire le reste d'un nucléophile. On peut effectuer la réduction du groupe nitro suivant un certain nombre de procédés, par exemple par réduction à l'aide d'halogénure stanneux ou titaneux, réduction métal/acide ou hydrogénation catalytique, par exemple en utilisant un catalyseur du groupe du platine ou du nickel Raney. On peut réaliser la substitution du groupe amino, par exemple, par réaction avec un ester réactif d'un radical hydrocarboné, par exemple un halogénure ou un sulfate. On peut effectuer l'acylation, par exemple, par réaction avec un anhydride ou halogénure d'acyle. On peut préparer les 2-halogéno-α-carbolines 6-substituées par substitution électrophile directe d'une 2-halogéno-α-carboline 6-insubstituée, par exemple par nitration ou halogénation. On peut effectuer la nitration, par exemple, en utilisant le mélange classique d'acides nitrique et sulfuri-

que. On peut effectuer l'halogénation en utilisant une source d'halogène positif, par exemple du chlore, du brome ou de l'iode moléculaire.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention. Toutes les températures sont en degrés Centigrade.

Exemple 1

2-Amino-α-carboline (I ; R = H; X = NH_2)

On chauffe 2,0 g de méthylsulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium avec de l'ammoniaque aqueuse (d. 0,88) (35 ml) dans un tube scellé, à 110°, pendant 4 heures. On chromatographie le solide résultant (1,03 g) dans du benzène sur silice (100 g). Du benzène contenant de 5 à 25% d'acétate d'éthyle sépare un composé non identifié, p.f. 162-163° (0,27 g). Du benzène contenant 50% d'acétate d'éthyle donne l'amine brute (0,76 g). Par recristallisation dans l'éthanol on obtient 0,45 g de 2-amino-α-carboline (38%), p.f. 202-203°, λ max(EtOH) 231, 262, 336 nm, (ε 42.000, 13.850, 19.500)(Trouvé: C, 72,2; H, 5,1; N, 23,0. Calculé, pour $C_{11}H_9N_3$: C, 72,1; H, 4,95; N, 22,9%).

Exemple 2

2-Hydrazino-α-carboline (I ; R = H; X = $NHNH_2$)

(a) On chauffe un mélange de méthylsulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium (1 g) et d'hydrate d'hydrazine (98%; 10 ml), au reflux, pendant 3 heures. On refroidit le mélange réactionnel et on cristallise le solide (0,47 g) dans l'éthanol, obtenant ainsi 0,29 g (45%) de 2-hydrazino-α-carboline, p.f. 185-187°, λ max (EtOH) 233-234, 263, 342 nm, (ε 35.800, 13.900, 19.700) (Trouvé: C, 66,5; H, 5,1; N, 28,2. Calculé pour $C_{11}H_{10}N_4$: C, 66,65; H, 5,1; N, 28,3%).

(b) On traite 2 g de sulfate acide de 1-éthoxy-α-carbolinium comme ci-dessus, et on obtient 0,64 g (50%) de 2-hydrazino-α-carboline, p.f. 181-185°.

Le tableau II suivant rapporte un certain nombre d'autres exemples illustrant la préparation de composés à partir de méthylsulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium, selon l'invention.

Les composés sont identifiés par rapport à la formule suivante:

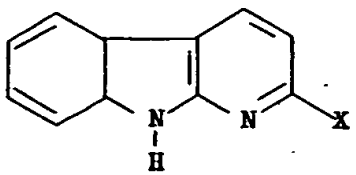


TABLEAU II

Exemple No.	Dérivé -X	Réactif/ milieu réactionnel	Temps	Température	P.F.	U.V. λ max. (nm) ε	Formule brute	Analyse Trouvé	Calculé
3	$-NHCH_3$	CH_3NH_2 (25% w/v)	4,5 hr	105°	156-157	236 40.800 263 13.300 344 21.500	$C_{12}H_{11}N_3$	C 72,85 H 5,5 N 20,9	C 73,1 H 5,6 N 21,3
4	- CN	KCN/H_2O	1,5 hr	reflux	289-291	245 27.200 312 24.300	$C_{12}H_7N_3$	C 74,1 H 3,8 N 21,55	C 74,6 H 3,65 N 21,75
5	$-OCH_3$	CH_3OH/Na	4,5 hr	reflux	167-169	224-5 47.700 259-60 14.600 302 15.200	$C_{12}H_{10}N_2O$	C 72,5 H 4,8 N 14,0	C 72,7 H 5,1 N 14,1
6	-SPh	PhSH/Na	2,5 hr	100°	222-223	239 28.200 259 21.500 322 21.500	$C_{17}H_{12}N_2S$	C 73,9 H N 9,85 S 11,4	C 73,9 H 4,4 N 10,1 S 11,6
7	$-OCH_2CH_2NEt_2$	$Et_2NCH_2CH_2OH/Na$	1,75 hr	100°	117-119	224 46.500 259 14.550 302 15.200	$C_{17}H_{21}N_3O$	C 72,1 H 7,3 N 14,7	C 72,05 H 7,5 N 14,8

TABLEAU II (suite)

Exemple No.	Dérivé -X	Réactif/milieu réactionnel	Temps (heures)	Température	P.F.	U.V. λmax. (nm) ε	Analyse Formule brute	Trouvé	Calculé
8	$-NHCH_2CH_2NEt_2$	$Et_2NCH_2CH_2NH_2$	2	reflux	102-103	235-6 42.000 263-4 13.600 342 24.000	$C_{17}H_{22}N_4$	C 72,6 H 7,65 N 20,25	C 72,3 H 7,85 N 19,8
9	$-SCH_2CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2SH/Na$	2	100°	179-180.5	237 29.000 260 18.600 334 21.300	$C_{15}H_{16}N_2S$	C 70,2 H 6,0 N 10,7 S 12,4	C 70,3 H 6,3 N 10,9 S 12,5
10	$-SCH_2Ph$	$Ph\ CH_2SH/Na$	2	100°	182.5-183	238 31.200 260 19.500 335 21.700	$C_{18}H_{14}N_2S$	C 74,7 H 4,8 N 9,5 S 10,8	C 74,4 H 4,9 N 9,65 S 11,0
11	$-SCH_2CH_2NEt_2$	$Et_2NCH_2.CH_2SH.HCl$ Na/EtOH	2	reflux	137-139	235-6 28.500 259-60 17.800 334 20.300	$C_{17}H_{21}N_3S$	C 68,4 H 7,0 N 14,1 S 10,55	C 68,2 H 7,1 N 14,0 S 10,7
12	$-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	1.2	reflux	154-156	236 41.650 264 12.520 342 24.380	$C_{15}H_{17}N_3$	C 75,5 H 7,1 N 17,1	C 75,5 H 7,2 N 17,5
13 a	$-CH_2CO_2Et$	$CH_2(CO_2Et)_2$ Na/EtOH $CH_3COCH_2CO_2Et$	1.5	reflux	208-210	233 22.000 260 14.300 300 19.700 330 5.430	$C_{15}H_{14}O_2N_2$	C 71,1 H 5,5 N 10,7	C 70,85 H 5,55 N 11,0
b	$-CH_2CO_2Et$	Na/EtOH	2.	reflux	200-202	Structure confirmée par comparaison avec Ex 13 (a) (I.R.)			

Exemple 14

2-Morpholino-d-carboline (I ; R = H; X = )

On chauffe au reflux, pendant 2,5 heures, un mélange de méthyl sulfate de 1-méthoxy-d-carbolinium (1 g, 3,22 mmoles) et de morpholine (20 ml). Après élimination de l'excès de morpholine, on répartit le résidu entre du benzène et de l'eau. Par séparation du benzène on obtient un solide (0,33 g) qu'on fait adsorber sur de la silice (30 g). Par élution à l'aide d'un système acétate d'éthyle-benzène 1-1 on obtient un solide (0,029 g) qu'on identifie comme la 2-morpholino-d-carboline par chromatographie gaz-liquide, par comparaison avec la substance authentique préparée à l'exemple 41.

Exemple 15

2-Hydroxy-d-carboline (I ; R = H ; X = OH)

On chauffe au reflux, en agitant, pendant 3 heures, un mélange de méthylsulfate de 1-méthoxy-d-carbolinium (0,5 g), de solution d'hydroxyde de sodium (à 40% pds/vol, 4 ml) et d'eau (2 ml). On refroidit le mélange réactionnel et on recueille le solide, qu'on lave à l'eau. On neutralise le filtrat et les lavages par l'acide chlorhydrique, et on cristallise le solide (0,18 g) dans l'éthanol (traitement au charbon de carbonisation), obtenant ainsi 0,09 g (30%) de 2-hydroxy-d-carboline, p.f. 295° (décomp.).

Exemple 16

2-Cyano-9-méthyl-d-carboline (I ; R = Me: X = CN)

Une solution de cyanure de potassium (0,5 g) dans l'eau (2 ml) est ajoutée à température ambiante, en agitant, à une solution de méthylsulfate de 1-méthoxy-9-méthyl-d-carbolinium (0,9 g) dans l'eau (5 ml). Un solide se sépare presque immédiatement, et on le recueille au bout d'une heure. Par cristallisation dans l'éthanol (traitement au charbon de carbonisation) on obtient 0,36 g (63%) de 2-cyano-9-méthyl-d-carboline, p.f. 152-163°, λ max (EtOH) 249, 263, 314 nm (ε 29.100, 22.500; 25.600) (Trouvé: C, 75,5; H, 4,6; N, 20,5. Calculé pour $C_{13}H_9N_3$: C, 75,3; H, 4,4; N, 20,3%).

Exemple 17

2-Hydroxy-9-méthyl-d-carboline (I ; R = Me ; X = OH)

On ajoute une solution d'hydroxyde de sodium (à 40% pds/vol, 2 ml) à température ambiante, en agitant, à une solution de méthyl sulfate de 1-méthoxy-9-méthyl-d-carbolinium (0,4 g) dans l'eau (2 ml). Au bout de 2 heures, on filtre le mélange, on lave le solide à

l'aide d'hydroxyde de sodium 2N puis à l'eau. On réunit le filtrat et les lavages et on les neutralise par l'acide chlorhydrique 2N et on recueille le solide (0,11 g) par filtration, puis on extrait le filtrat par le chloroforme. On cristallise un échantillon (0,04 g) dans l'éthanol (traitement au charbon de carbonisation) , et on obtient 0,03 g (34%) de 2-hydroxy-9-méthyl-α-carboline, p.f. 266-268°, λ max (EtOH) 227, 264, 304 nm (ε 42.200, 13.300, 12.300)(Trouvé: C, 72,7; H, 5,2; N, 13,8. Calculé pour $C_{12}H_{10}N_2O$: C, 72,7; H, 5,1; N, 14,1%).

Exemple 18

2-(2-Hydroxypropylamino)-α-carboline (I ; R = H; X = $NHCH_2CHOHCH_3$)

On chauffe au reflux, pendant 5 heures, un mélange de tétrafluoroborate de 1-éthoxy-α-carbolinium (3,0 g), de 1-aminopropan-2-ol (3,75 g) et de toluène sec (50 ml). On évapore le toluène et on lave le résidu, dans le chloroforme, à l'aide d'une solution diluée de carbonate de sodium et à l'eau. On dissout le résidu de l'évaporation de la solution chloroformique dans de l'eau contenant un peu d'acide chlorhydrique et on ajuste la solution à pH 4 à l'aide d'alcali, et on l'extrait par l'acétate d'éthyle. Par évaporation de l'acétate d'éthyle on obtient un solide collant (1,7 g) contenant trois constituants majeurs (chromatographie en couche mince). On fait adsorber le produit brut sur des plaques de chromatographie préparative en couche épaisse de silice, et on développe avec du chloroforme contenant 5% de méthanol jusqu'à séparation. Par cristallisation dans l'acétate d'éthyle, le produit brut (0,58 g) donne 0,32 g de 2-(2'-hydroxypropylamino)-α-carboline pure, p.f. 185-7°. (Trouvé: C, 68,7; H, 6,2; N, 17,1. Calculé pour $C_{14}H_{15}N_3O$: C, 69,7; H, 6,25; N, 17,4%), λ max (EtOH) 235, 265, 345 nm (ε 37.400, 14.900, 21.400).

Exemple 19

2-(3'-Hydroxypropylamino)-α-carboline (I; R = H; X = $NHCH_2CH_2CH_2OH$)

On chauffe au reflux, pendant 7,5 heures, un mélange de tétrafluoroborate de 1-éthoxy-α-carbolinium (3,0 g), de 3-aminopropanol (5,0 g) et de toluène sec (50 ml). On évapore le toluène et on traite le résidu par le chloroforme et l'eau. On recueille le solide jaune qui se sépare (0,56 g), p.f. 135-175° et on le recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 0,29 g de 2-(3'-hydroxypropylamino)-α-carboline pure, p.f. 163-166°.

Exemple 20

2-Ethoxycarbonylméthyl-α-carboline (I ; R = H; X = CH_2 CO_2Et)

On chauffe sur un bain de vapeur, pendant 2,5 heures, un mélange de 1-méthoxy-α-isocarboline (préparée à partir de 1 g de méthyl sulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium comme décrit dans la demande de brevet déposée ce jour par la Demanderesse pour "Dérivés d'azacarbazoles, leur préparation et leurs applications") et d'acétylacétate d'éthyle (4 ml). Puis on refroidit le mélange réactionnel et on ajoute de l'eau. On cristallise le solide dans l'éthanol (charbon de carb.)et on obtient 0,15 g (18,5%) de 2-éthoxy-carbonylméthyl-α-carboline, p.f. 200-202°.

Exemple 21

2-Acétonyl-α-carboline (I ; R = H; X = CH_2COCH_3)

On chauffe la 1-méthoxy-α-isocarboline préparée à partir de méthylsulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium (6,0 g) sur le bain de vapeur, dans 15 ml d'acétylacétone, pendant une heure. On élimine le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu, dans du benzène, sur silice (200 g). Par élution du constituant le plus polaire dans du benzène contenant 10 à 50% d'acétate d'éthyle, évaporation et recristallisation du résidu (1,68 g) dans l'éthanol on obtient 1,03 g (24%) de 2-acétonyl-α-carboline, p.f. 205-207°, λ max. (EtOH) 230, 260, 301 nm (ε 21.700, 14.700; 19.400) (Trouvé: C, 74,8; H, 5,4; N, 12,3. Calculé pour $C_{14}H_{12}N_2O$: C, 75,0; H, 5,4; N, 12,5%).

Exemple 22

2-Dicyanométhyl-α-carboline (I; R = H; X = $CH\begin{matrix}CN\\CN\end{matrix}$)

On chauffe, sur un bain de vapeur, pendant une heure, un mélange de 1-méthoxy-α-isocarboline (préparée à partir de méthylsulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium(2 g)) et de malondinitrile (5 ml). Puis on refroidit le mélange réactionnel, on ajouté de l'eau et on cristallise le solide (1,44 g) dans un mélange pyridine/benzène (charbon de carb.),obtenant ainsi 0,17 g (12%) de 2-dicyanométhyl-α-carboline, p.f. 295-296°. Par recristallisation dans l'éthanol on obtient la 2-dicyanométhyl-α-carboline, p.f. 296-297° , λ max. (EtOH) 230, 250, 291 nm (ε 26.000, 16.600, 12.200) (Trouvé: C, 72,6; N, 3,8; N, 23,96. Calculé pour $C_{14}H_8N_4$: C, 72,4; H, 3,5; N, 24,1%).

Exemple 23

2-Méthoxy-α-carboline (I ; R = H; X = OMe)

On ajoute 640 mg de 1-méthoxy-α-isocarboline au méthylate de sodium préparé en dissolvant du sodium (1,0 g) dans du méthanol (10 ml). On chauffe le mélange sur le bain de vapeur pendant une heure, puis on évapore le solvant. On traite le résidu brun à l'eau, puis on le sépare par filtration et le lave à l'acide chlorhydrique 2N et à l'eau. Par recristallisation dans le méthanol (charbon de carb.) on obtient 150 mg (23%) de 2-méthoxy-α-carboline, p.f. 166-169°, identique (spectre infrarouge) au composé préparé à partir de méthyl sulfate de 1-méthoxy-α-carbolinium.

Exemple 24

2-(5'-Hydroxypentylamino)-9-méthyl-α-carboline

On chauffe 12 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline et 30 ml de 5-hydroxypentylamine, à 200°C, pendant 16 heures, dans un tube scellé. On répartit le mélange réactionnel entre du benzène et une solution de carbonate de sodium 2N. On secoue l'extrait benzénique avec un excès d'acide chlorhydrique 2N , on sépare le précipité solide par filtration et on le sèche. Par cristallisation dans le méthanol on obtient le chlorhydrate de 2-(5'-hydroxypentylamino)-9-méthyl-α-carboline, p.f. 200-202°, λ_{max}^{EtOH} 240, 266, 347 nm (ε 35.500, 13.500, 22.200) (Trouvé: C, 63,6; H, 7,0; Cl, 11,8; N, 12,9. Calculé pour $C_{17}H_{21}N_3O.HCl$: C , 63,8; H, 6,9; Cl , 11,1; N, 13,1%).

Exemple 25

2-(o-Aminoanilino)-6-bromopyridine

On chauffe ensemble, à 140°, pendant 8 heures, 10 g (0,092 mole) de o-phénylènediamine et 25 g (0,105 mole) de 2,6-dibromopyridine. On répartit le produit entre du chloroforme et une solution de carbonate de sodium. Par élimination du chloroforme on obtient une substance qui est adsorbée sur silice (500 g). Par élution à l'aide de quantités croissantes d'acétate d'éthyle dans du benzène on obtient 21 g de dibromopyridine inchangée. On poursuit l'élution avec le même solvant, et on obtient 2,2 g de 2-(o-aminoanilino)-6-bromopyridine, p.f. de 137 à 139° élevé jusqu'à 141-142° après cristallisation dansl'isopropanol, $\lambda_{max}^{éthanol}$ 234 et 306 nm, (ε 18.400 et 10.400) (Trouvé: C, 50,4; H, 3,8; Br, 30,8; N, 15,5. Calculé, pour $C_{11}H_{10}BrN_3$: C, 50,0; H, 3,8; Br, 30,3; N, 15,9%).

Exemple 26

1-(6-Bromopyrid-2-yl)-benzotriazole (V ; X = Br)

Procédé A

On traite une solution de 2-(o-aminoanilino)-6-bromopyridine (2,2 g, 8,34 mmoles) dans l'éthanol (20 ml) et l'acide chlorhydrique 5N (30 ml), à 0°, par une solution de nitrite de sodium (1,03 g, 15 mmoles) dans l'eau (12 ml). On sépare le précipité solide par filtration et on le cristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 2,27 g de 1-(6-bromopyrid-2-yl)-benzotriazole, p.f. 115-116°, λ_{max}^{EtOH} 226, 236, 264, 272 et 308 nm. (ε 14.400, 14.300, 9.300, 8.400 et 13.400) (Trouvé: C, 48,4; H, 2,7; Br, 28,9; N, 20,4. Calculé pour $C_{11}H_7BrN_4$: C, 48,0; H, 2,6; Br, 29,0; N, 20,4%).

Procédé B

On chauffe un mélange de 2,6-dibromopyridine (2,0 g, 8,47 mmoles) et de benzotriazole (1,0 g, 8,4 mmoles); la température interne atteint 210° lorsqu'il se produit un fort dégagement de bromure d'hydrogène. Au bout de 5 minutes à 210°, on refroidit la réaction et on extrait le goudron par l'éther de pétrole, obtenant ainsi un solide (1,45 g). Par cristallisation dans l'éthanol on obtient 0,55 g de 1-(6-bromopyrid-2-yl)-benzotriazole, p.f. 117-118°. Les spectres U.V., I.R. et de RMN sont identiques à ceux de la substance préparée par le procédé A.

Exemple 27

2-Bromo-α-carboline

On chauffe du 1-(6-bromopyrid-2-yl)-benzotriazole (3,5 g, 12,7 mmoles) et de l'acide polyphosphorique (20 g), à 130°, pendant 6 heures. On verse le mélange réactionnel refroidi sur de l'eau et on sépare le précipité solide par filtration, et on le sèche. Par cristallisation dans le benzène on obtient 0,95 g de 2-bromo-α-carboline p.f. 290°, λ_{max}^{EtOH} 222, 235, 261 et 304 nm (ε 35.700, 22.500, 14.400 et 17.500) (Trouvé: C, 53,5; H, 2,9; Br, 32,0; N, 11,5. Calculé pour $C_{11}H_7BrN_2$: C, 53,5; H, 2,8; Br, 32,3; N, 11,3%).

Exemple 28

1-(6-Chloropyrid-2-yl)-benzotriazole (V ; X = Cl)

On chauffe un mélange de 2,6-dichloropyridine (22,2 g, 150 mmoles) et de benzotriazole (17,8 g, 150 mmoles) jusqu'à une température de 215°, sous un courant d'azote. Au bout de 2 heures, on refroidit le mélange et on l'extrait par le cyclohexane chaud (800 ml), en plusieurs portions. Par élimination du cyclohexane on obtient un solide jaune (22,7 g) qui, par recristallisation dans l'alcool isopropylique, donne 16 g de 1-(6-chloropyrid-2-yl)-benzotriazole,

p.f. 130-131°. λ max (EtOH) 235, 263 et 306 nm (ε 12.700, 9.300 et 11.000); (Trouvé: C, 57,6; H, 3,1; Cl, 15,4; N, 24,6. Calculé pour $C_{11}H_7ClN_4$: C, 57,3; H, 3,1; Cl, 15,4; N, 24,3%).

Exemple 29

2-Chloro-α-carboline

On ajoute peu à peu 75 g (0,325 mole) de 1-(6-chloropyrid-2-yl)-benzotriazole, en agitant, à 400 g d'acide polyphosphorique, à 160°. On effectue l'addition à une vitesse suffisante pour maintenir la température à 160°. Après l'addition, on maintient la température à 160° pendant 30 minutes au bout desquelles on verse le mélange réactionnel sur 1 litre d'eau. On sépare le précipité solide par filtration , et on le sèche (34,7 g). Par cristallisation dans l'acétate de n-butyle on obtient 13,8 g de 2-chloro-α-carboline, p.f. 271-273°. λ_{max}^{EtOH} 233, 259 et 301 nm (ε 21.200, 15.400 et 18.900) (Trouvé: C, 65,1; H, 3,5; Cl, 17,3; N, 13,6. Calculé pour $C_{11}H_7ClN_2$ C, 65,2; H, 3,5; Cl, 17,7; N, 13,8%).

Exemple 30

2-Chloro-9-méthyl-α-carboline (I ; R = CH_3; X = Cl)

En agitant, on traite une suspension de 2-chloro-α-carboline (5,06 g) dans du 1,2-diméthoxyéthane (120 ml) par 0,72 g d'hydrure de sodium. Au bout de 2,25 heures, on traite la solution jaune pâle par l'iodure de méthyle (4,26 g). On conserve le mélange à température ambiante pendant 2,5 heures, et on élimine le solvant sous vide. On lave une solution chloroformique du résidu à l'eau, et on sèche. Par élimination du solvant on obtient un solide qui, par cristallisation dans l'alcool isopropylique donne 3,8 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline, p.f. 126-128°, λ_{max}^{EtOH} 222, 266, 301 et 335 nm (ε 35.000, 18.700, 18.800 et 3.600) (Trouvé: C, 66,6; H, 4,3; Cl, 16,4; N, 12,7. Calculé, pour $C_{12}H_9ClN_2$: C, 66,5; H, 4,2; Cl, 16,4; N, 12,9%).

Les Tableaux III et IV suivants rapportent un certain nombre d'autres exemples illustrant la préparation de composés selon l'invention à partir de 2-halo-α-carbolines.

Les composés sont identifiés par rapport à la formule suivante:

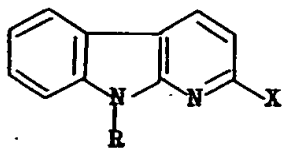


TABLEAU III

Exemple No.	Dérivé X =	Réactif/milieu réactionnel	Temps	Température	P.F.	U.V. λmax. (nm) ε	Analyse Formule brute	Trouvé	Calculé
31	$-OH^1$	KOH/CH_3COONa	7 min	280°					
32	$-O(CH_2)_3OH_3^2$	$CH_3(CH_2)_3OH/KOH$	15 hr.	200°	178-179°	225 48.700 259 14.200 302 14.900 317 14.000 330 11.800	$C_{15}H_{16}N_2O$	C 74,8 H 6,8 N 11,7	C 75,0 H 6,7 N 11,6
33	$-O(CH_2)_2OH^2$	$HO(CH_2)_2OH/KOH$	4 hr.	180°	172-174°	224 48.800 259 14.700 301 15.800 315 13.800 330 11.400	$C_{13}H_{12}N_2O_2\frac{1}{2}H_2O$	C 66,1 H 5,4 N 11,5	C 65,8 H 5,5 N 11,8
34	$-O(CH_2)_3OH^2$	$HO(CH_2)_3OH/KOH$	5 hr.	180°	178-179°	223 47.800 259 14.300 303 15.100 318 13.800 332 11.900	$C_{14}H_{14}N_2O_2\frac{1}{2}H_2O$	C 68,1 H 5,8 N 11,5	C 68,2 H 5,9 N 11,3
35	$-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OH^2$	$HO(CH_2)_2O(CH_2)_2OH/KOH$	4 hr.	170°	147-149°	223 48.400 259 14.400 303 15.300 318 14.200 332 11.800	$C_{15}H_{16}N_2O_3$	C 65,9 H 5,9 N 10,1	C 66,1 H 5,9 N 10,3
36	$-[O(CH_2)_2]_3OH^1$	$HO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OH/KOH$	3 hr.	180°	100-101°	225 50.500 258 15.800 302 16.500 316 14.800 330 12.000	$C_{17}H_{20}N_2O_4$	C 64,5 H 6,4 N 8,5	C 64,5 H 6,4 N 8,9

TABLEAU III (suite)

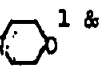
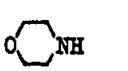
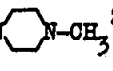
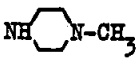
Exemple No.	Dérivé X =	Réactif	Temps	Température	P.F.	U.V. λ max. (nm) ε	Formule brute	Analyse Trouvé	Analyse Calculé
37	$-NH_2$ [2]	NH_4OH (d.0.88)	20 hr.	250°	198-199°	232 44.600 262 13.700 338 19.900	$C_{11}H_9N_3$	C 71,5 H 4,9 N 22,8	C 72,1 H 4,9 N 22,9
38	$-NH(CH_2)_3CH_3$ [2]	$CH_3(CH_2)_3NH_2$	16 hr.	200°	154-156°	236 41.600 264 12.500 343 24.480	$C_{15}H_{17}N_3$	C 75,3 H 7,2 N 17,6	C 75,5 H 7,1 N 17,1
39	$-NH(CH_2)_7CH_3$ [2]	$CH_3(CH_2)_7NH_2$	17 hr.	200°	135-136°	235 41.500 264 12.300 343 22.900	$C_{19}H_{25}N_3$	C 76,8 H 8,3 N 14,0	C 77,2 H 8,5 N 14,2
40	$-N(Et)_2$ [2]	Et_2NH	17 hr.	250°	-	238 36.700 266 13.300 350 27.600	$C_{15}H_{17}N_3$ $HBr.\frac{1}{2}H_2O$	C 54,5 H 6,0 Br 23,7 N 12,5	C 54,7 H 5,8 Br 24,3 N 12,8
41	 [1 & 2]		7 hr. [1] 17 hr. [2]	130°	263-265°	236 32.000 263 16.000 341 23.000	$C_{15}H_{15}N_3O$	C 71,2 H 5,9 N 16,9	C 71,1 H 6,0 N 16,6
42	 [2]		8 hr.	150°	295-299°	238 37.100 264 16.600 341 26.000	$C_{16}H_{18}N_4\frac{1}{2}H_2O$	C 69,9 H 6,6 N 20,3	C 69,8 H 6,9 N 20,4
43	$-NHC_6H_5$ [1]	$C_6H_5NH_2$	17 hr.	275°	216-217°	230 35.800 265 22.100 355 38.100	$C_{17}H_{13}N_3$	C 78,6 H 5,1 N 15,6	C 78,7 H 5,1 N 16,2
44	$-NH(CH_2)_2OH$ [2]	$HO(CH_2)_2NH_2$	16 hr.	200°	180-183°	235 40.900 264 13.500 341 22.200	$C_{13}H_{13}N_3O$	C 68,2 H 6,0 N 17,9	C 68,7 H 5,8 N 18,5

TABLEAU III (suite)

Exemple No.	Dérivé X =	Réactif	Temps	Température	P.F.	U.V. λ max. (nm) ε	Analyse Formule brute	Trouvé	Calculé
45	$-NH(CH_2)_3OH^2$	$HO(CH_2)_3NH_2$	1.25 hr.	210°	167-169°	236 40.800 264 12.900 342 23.100	$C_{14}H_{15}N_3O$ $1/3H_2O$	C 68,3 H 6,1 N 16,9	C 68,0 H 6,4 N 17,0
46	$-NH(CH_2)_5OH^1$	$HO(CH_2)_5NH_2$	3.5 hr.	190°	137-138°	236 42.600 264 13.200 343 24.600	$C_{16}H_{19}N_3O$	C 69,8 H 6,9 N 14,7	C 71,3 H 7,1 N 15,6
47	$-NH(CH_2)_6OH^1$	$HO(CH_2)_6NH_2$	4 hr.	190°	155-157°	236 43.300 264 13.500 343 24.200	$C_{17}H_{21}N_3O$ H_2O	C 68,4 H 7,5 N 13,9	C 67,8 H 7,7 N 13,9
48	$-NH.CH_2\overset{OH}{\overset{\vert}{C}}H.CH_3^2$	$H_2NCH_2\overset{OH}{\overset{\vert}{C}}H.CH_3$	16 hr.	215°	186-187°	236 42.700 265 13.500 344 23.800	$C_{14}H_{15}N_3O$	C 69,4 H 6,5 N 17,3	C 69,7 H 6,3 N 17,4
49	$-NH(CH_2)_3OMe^1$	$H_2N(CH_2)_3OMe$	16 hr.	200°	103-104°	236 42.200 264 12.900 340 23.700	$C_{15}H_{17}N_3O$	C 70,6 H 6,5 N 16,2	C 70,6 H 6,7 N 16,5

TABLEAU IV

Exemple No.	Dérivé X =	Réactif	Temps	Température	P.F.	U.V. λ max. (nm) ε	Formule brute	Analyse Trouvé	Calculé
50	$-NHCH_3$	CH_3NH_2/EtOH	16.5 hr.	250°	243-246°	238 33.200 266 12.900 346 19.000	$C_{13}H_{13}N_3HCl$ 1/3 H_2O	C 61,1 H 5,8 N 16,4 Cl 14,3	C 61,5 H 5,8 N 16,5 Cl 14,0
51	$-NH(CH_2)_3CH_3$	$CH_3(CH_2)_3NH_2$	17 hr.	200°	166-168°	240 36.600 266 13.600 347 22.400	$C_{16}H_{19}N_3HCl$	C 66,4 H 6,8 Cl 12,3 N 14,7	C 66,3 H 6,9 Cl 12,2 N 14,5
52	$-NH(CH_2)_5OH$	$NH_2(CH_2)_5OH$	7 hr.	185°	192-194°	240 35.500 266 13.500 347 22.200	$C_{17}H_{21}N_3O.HCl$	C 63,6 H 7,0 Cl 11,8 N 12,9	C 63,8 H 6,9 Cl 11,1 N 13,1
53	$-NHCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	$NH_2.CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	11 hr.	reflux	211-215°	237 40.800 266 15.000 340-345 20.800	$C_{18}H_{24}N_4.2HCl$	C 58,4 H 7,1 Cl 19,4 N 14,7	C 58,5 H 7,1 Cl 19,2 N 15,2

Procédé général utilisé pour les exemples 31 à 53

On chauffe ensemble le composé 2-halogéno et le réactif nucléophile, dans les conditions de température et de temps indiquées au tableau. Lorsque la température de la réaction est supérieure au point d'ébullition du milieu réactionnel, on utilise un tube scellé. Un excès du réactif nucléophile sert de milieu solvant dans tous les cas, sauf indication contraire. Lorsqu'on ajoute une base, on l'utilise en excès par rapport à la quantité stoéchiométrique, par exemple en un excès de 2 à 4 moles. On fait réagir l'ammoniac sous forme de solution aqueuse, (densité 0,88) dans un autoclave. On fait réagir la méthylamine en solution dans l'éthanol. Au tableau III R = H et, au tableau IV, R = méthyle. Au tableau III les indications 1 et 2 portées en indices supérieurs indiquent que la substance de départ est, respectivement, la 2-bromo-α-carboline et la 2-chloro-α-carboline. Au tableau IV, la substance de départ est la 2-chloro-9 - méthyl-α-carboline.

Exemple 54

2,4-dichloro-α-carboline

On ajoute 5,2 ml d'oxychlorure de phosphore à une suspension agitée de 1-oxyde de 4-chloro-α-carboline (6,2 g) dans le diméthyl formamide (60 ml). Au bout d'une demi-heure, on chauffe le mélange sur le bain de vapeur pendant 3/4 d'heure, et on le laisse reposer pendant une nuit à température ambiante. On verse le mélange réactionnel sur 500 ml d'eau, et on le neutralise à l'aide de carbonate de sodium; on recueille le précipité solide (7,0 g)et on le cristallise dans le 2-méthoxyéthanol (100 ml). On fait digérer le produit cristallin (4,78 g), pendant une heure, sur le bain de vapeur, avec un mélange d'éthanol (60 ml) et de solution d'hydroxyde de sodium 2N (60 ml). On dilue ce mélange avec de l'eau, et on sépare par filtration 4,38 g de 2,4-dichloro-α-carboline, p.f. 303°. Par recristallisation dans le 2-méthoxyéthanol bouillant on obtient la 2,4-dichloro-α-carboline pure, p.f. 305-307°. (Trouvé: C, 55,5; H, 2,8; Cl, 30,1; N, 11,9. Calculé pour $C_{11}H_6Cl_2N_2$: C, 55,7; H, 2,55; Cl, 29,9; N, 11,8%). λ max (EtOH) 240, 263, 301 nm (ε 26.000; 21.700, 17.800).

Exemple 55

2,4-Di-n-butylamino-α-carboline

On chauffe un mélange de 2,4-dichloro-α-carboline (0,50 g) et

de n-butylamine (7,0 ml), dans un tube scellé, jusqu'à 200°, pendant 19 heures. Après refroidissement, on évapore le mélange réactionnel à sec et on triture le résidu avec une solution diluée de carbonate de sodium, obtenant 0,648 g de produit brut, p.f. 160-163,5°. Par recristallisation dans l'isopropanol on obtient 0,48 g de 2,4-di-n-butylamino-α-carboline, p.f. 163-165° λ_{max}^{EtOH} 240, 317 nm (ε 37.000, 24.100) (Trouvé: C, 72,2; H, 8,25; N, 17,8. Calculé, pour $C_{19}H_{25}N_4$: C, 73,5; H, 8,45; N, 18,05%).

Exemple 56

2-Chloro-9-(3'-diméthylaminopropyl)-α-carboline

On agite 2,02 g de 2-chloro-α-carboline et 0,66 g d'hydrure de sodium, pendant 0,25 heure, dans 40 ml de 1,1-diméthoxyéthane. On ajoute une solution de 5,3 g de chlorure de 3-diméthylaminopropyle dans 30 ml de benzène, et on chauffe la solution au reflux pendant 8 heures. Par élimination du solvant on obtient un solide qu'on répartit entre du benzène et de l'eau. Par évaporation du benzène on obtient une gomme jaune (2,5 g) qu'on dissout dans l'éthanol (10 ml) Par acidification à l'aide de bromure d'hydrogène éthanolique on obtient 2,2 g de bromhydrate de 2-chloro-9-(3'-diméthylaminopropyl)-α-carboline , p.f. 215-218° (dans l'éthanol), λ_{max}^{EtOH} 235, 265, 301, 334 nm (ε 21.600, 15.600, 18.800, 4.950). (Trouvé: C, 51,9; H, 5,2; Br, 21,9; N, 11,6. Calculé pour $C_{16}H_{18}ClN_3.HBr$: C, 52,1; H, 5,2; Br, 21,7; N, 11,4%).

Exemple 57

2-(n-Butylthio)-α-carboline (I ; R = H; X = $SCH_2CH_2CH_2CH_3$)

On chauffe ensemble 1,0 g de 2-chloro-α-carboline, 5 ml de n-butanethiol, 0,3 g d'hydroxyde de potassium et 0,5 ml d'eau, à 250°, dans un tube scellé, pendant 16 heures. On reprend le produit par le chloroforme et on le lave à l'eau et à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium. Par évaporation du chloroforme on obtient 0,3 g de 2-(n-butylthio)-α-carboline, p.f. 197-198° (dans l'alcool isopropylique : forme cristalline différente de celle décrite à l'exemple 9) λ_{max}^{EtOH} 237, 261, 337 nm (ε 27.900, 16.500, 19.500)(Trouvé : C, 69,8; H, 6,1; N, 10,6; S, 11,5. Calculé pour $C_{15}H_{16}N_2S$: C, 70,3; H, 6,3; N, 10,9; S, 12,5%).

Exemple 58

2-Chloro-9-n-propyl-α-carboline (I ; R = $CH_2CH_2CH_3$; X = Cl)

On met 3,0 g de 2-chloro-α-carboline et 0,43 g d'hydrure de

sodium en suspension dans 75 ml de 1,2-diméthoxyéthane sec, et on agite pendant 2,5 heures. On ajoute 1,75 ml d'iodure de n-propyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. L'examen d'une portion aliquote par chromatographie en couche mince montre que la réaction n'est pas terminée. On ajoute encore 0,43 g d'hydrure de sodium et 1,75 ml d'iodure de n-propyle, et on continue à chauffer pendant encore 1,5 heure. Par addition d'eau (0,5 ml) et évaporation à sec on obtient un solide qu'on répartit entre du chloroforme et de l'eau. Par élimination du chloroforme on obtient 2,3 g de 2-chloro-9-n-propyl-α-carboline, p.f. 77-78° (dans l'alcool isopropylique), λ_{max}^{EtOH} 265, 301, 338 nm (ε 20.500, 20.000, 4.680) (Trouvé: (C, 68,2; H, 5,3; Cl, 14,1; N, 11,1. Calculé pour $C_{14}H_{13}ClN_2$: C, 68,7; H, 5,3; Cl, 14,5; N, 11,4%).

Exemple 59

2-(3'-n-Butoxypropylamino)-9-n-propyl-α-carboline (I ; R = CH_2-CH_2CH_3; X = $NHCH_2CH_2CH_2OBu^n$)

On chauffe 1,09 g de 2-chloro-n-9-propyl-α-carboline et 6 ml de 3-n-butoxy-propylamine, à 200°, dans un tube scellé pendant 16 heures. Par dilution à l'eau et extraction à l'aide de benzène, on obtient un solide (3,0 g) dont on fait passer une solution benzénique sur une colonne d'alumine Woelm (Qualité I; 100 g). A l'aide d'un système benzène-éther 1-1 on élue la 2-(3'-n-butoxypropylamino)-9-n-propyl-α-carboline qu'on transforme en bromhydrate à l'aide de bromure d'hydrogène éthanolique, p.f. 79-80° (dans l'acétate d'éthyle), λ_{max}^{EtOH} 241, 266, 340 nm (ε 43.200, 13.500, 22.000) (Trouvé: C, 59,7; H, 7,2; Br, 18,9; N, 9,6. Calculé pour $C_{21}H_{30}BrN_3O$: C, 60,0; H, 7,2; Br, 19,0; N, 10,0%.)

Exemple 60

2-(6'-Hydroxyhexylamino)-9-n-propyl-α-carboline

(I ; R = $CH_2CH_2CH_3$; X = $NH(CH_2)_6OH$)

On chauffe 0,54 g de 2-chloro-9-propyl-α-carboline et 1,06 g de 6-hydroxyhexylamine, pendant 7 heures, à 185°. Par dilution à l'eau on obtient la 2-(6'-hydroxyhexylamino)-9-n-propyl-α-carboline p.f. 89-91° (dans l'éther), λ_{max}^{EtOH} 240,5, 265, 342 nm (ε 40.300, 14.000, 21.100) (Trouvé: C, 72,4; H, 8,2; N, 12,7. Calculé pour $C_{20}H_{27}N_3O$, $\frac{1}{2}$ H_2O : C, 71,9; H, 8,4; N, 12,6%).

Exemple 61

2-(3'-Isopropoxypropylamino)-9-n-propyl-α-carboline

(I ; R = $CH_2CH_2CH_3$; X = $NHCH_2CH_2CH_2$,OPri)

On chauffe 1 g de 2-chloro-9-propyl-α-carboline et 6 ml de 3-(isopropoxy)-propylamine à 200°, pendant 16,5 heures. Par dilution à l'eau et extraction au benzène on obtient une gomme qu'on fait passer, en solution benzénique, sur une colonne d'alumine Woelm (Qualité I; 100 g). Un système benzène-éther 1-1 élue la 2-(3'-isopropoxypropylamino)-9-n-propyl-α-carboline qu'on transforme en bromhydrate (0,6 g), p.f. 111-112° (dans l'acétate d'éthyle), λ_{max}^{EtOH} 240,5, 266,5, 342 nm (ε 42.760, 15.500, 22.800) (Trouvé: C, 58,8; H, 7,0; Br, 19,5; N, 9,8. Calculé pour $C_{20}H_{28}BrN_3O$: C, 59,1; H, 6,9; Br, 19,7; N, 10,3%).

Exemple 62

2,4-Dichloro-9-formyl-α-carboline

On chauffe un mélange de 2,4-dichloro-α-carboline (0,50 g), de diméthylformamide (7 ml) et d'oxychlorure de phosphore (0,5 ml), sur le bain de vapeur, pendant une heure. On verse le mélange réactionnel refroidi sur de l'eau (environ 25 ml) et on recueille le précipité solide (0,504 g). On extrait une partie (0,25 g) par un mélange de cyclohexane (20 ml) et de benzène (10 ml), on filtre et on évapore à sec, obtenant ainsi 0,224 g du composé 9-formylique légèrement brut, p.f. 154-6,5°. Par recristallisation dans du méthanol contenant un peu de benzène on obtient la 2,4-dichloro-9-formyl-α-carboline, p.f. 158-60,5°, λ_{max}^{EtOH} 240, 264, 302 nm (ε 27.900, 22.300, 18.700) (Trouvé: C, 54,6; H, 2,5; Cl, 26,6; N, 10,5. Calculé, pour $C_{12}H_6Cl_2N_2O$: C, 54,35; H, 2,35; Cl, 26,75; N, 10,55%). Ce composé est décelé comme intermédiaire lors des préparations de 2,4-dichloro-α-carboline (Exemple 54).

Exemple 63

2-Chloro-9-méthyl-α-carboline (I ; X = Cl; R = Me)

On traite une solution de 3-amino-6-chloro-2-(N-méthylanilino)-pyridine (1,17 g) dans l'eau (94 ml) et l'acide sulfurique (12 ml), goutte à goutte, à 5°, par une solution de nitrite de sodium (0,37 g) dans l'eau (10 ml). Puis on ajoute peu à peu 4 g de cuivre pulvérulent, en 15 minutes; au cours de l'addition, on élève la température jusqu'à 45°. Par extraction à l'acétate d'éthyle on obtient 0,528 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline semblable au produit préparé à l'exemple 30. On prépare la substance de départ comme suit:

(a) On chauffe au reflux, pendant 2 heures, 1,2 kg de 2,6-dichloro-

3-nitropyridine, 345 ml de N-méthyl-aniline et 320 g de bicarbonate de sodium dans l'éthanol (10 l) . On filtre la solution chaude et, par refroidissement, on obtient 1,142 kg de 6-chloro-2-(N-méthyl-anilino)-3-nitropyridine, p.f. 75-77°, λ_{max}^{EtOH} 258, 299, 398 nm, (ε 14.600, 11.400, 2.870) (Trouvé: C, 54,7; H, 3,8; Cl, 13,6; N, 15,8. Calculé pour $C_{12}H_{10}ClN_3O_2$: C, 54,7; H, 3,8; Cl, 13,5; N, 16,0%).

(b) On traite 0,73 g de 6-chloro-2-(N-méthylanilino)-3-nitropyridine dans 10 ml d'acide acétique aqueux à 10%, à 80°, par 3 g de fer pulvérulent, et on maintient à cette température pendant 30 minutes. On rend basique à l'aide d'une solution de carbonate de sodium et on extrait par le benzène, obtenant ainsi 0,36 g de 3-amino-6-chloro-2-(N-méthylanilino)-pyridine, p.f. 94-97° (dans l'alcool isopropylique), λ_{max}^{EtOH} 240, 331 nm (ε 22.600, 12.250). (Trouvé: C, 61,5; H, 5,3; Cl, 15,0; N, 17,7. Calculé pour $C_{12}H_{12}ClN_3$: C, 61,5; H, 5,2; Cl, 15,2; N, 18,0%).

Exemple 64

2-(3'-Hydroxypropyloxy)-9-méthyl-α-carboline

On ajoute 1,5 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline à une solution d'hydrure de sodium (0,25 g) dans le propane-1,3-diol (5,0 ml) et on chauffe le mélange à 180°, pendant 5 heures. Par dilution à l'eau on obtient un solide (1,4 g) qu'on dissout dans le chloroforme et applique sur trois plaques de silice de 20 x 20 cm. Le développement à l'aide de méthanol à 2% dans le chloroforme sépare le produit en quatre bandes. Par élution de la bande se déplaçant la plus lentement par du méthanol à 10% dans le chloroforme on obtient 0,15 g de 2-(3'-hydroxypropyloxy)-9-méthyl-α-carboline, p.f. 74-76° λ_{max}^{EtOH} 227, 264, 302 nm (ε 49.800, 15.550, 17.000). (Trouvé: C, 70,0; H, 6,3; N, 10,8. Calculé pour $C_{15}H_{16}N_2O_2$: C, 70,3; H, 6,3; N, 10,9%)

Exemple 65

2-(6'-Aminohexylamino)-9-méthyl-α-carboline

On chauffe à 200°, pendant 5 heures, 0,75 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline et 2,7 g d'hexaméthylène-1,6-diamine. On obtient, par dilution dans de l'eau, une substance qu'on dissout dans l'éthanol (10 ml) et qu'on acidifie par une solution éthanolique de bromure d'hydrogène, obtenant ainsi 0,7 g de dibromhydrate de 2-(6'-aminohexylamino)-9-méthyl-α-carboline, p.f. 251-153° (dans l'alcool isopropylique) (Trouvé: C, 47,2; H, 6,0; Br, 33,7; N, 12,2. Calculé pour $C_{12}H_{24}N_4 2HBr$: C, 47,2; H, 5,7; Br, 34,9; N, 12,2%).

Exemple 66

2-Anilino-9-méthyl-α-carboline

On chauffe 0,56 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline et 2 ml d'aniline, à 250°, pendant 16 heures, dans un tube scellé. On répartit le produit entre du benzène et une solution de carbonate de sodium. Par élimination du benzène on obtient 0,31 g de 2-anilino-9-méthyl-α-carboline, p.f. 132-133° (dans l'éther isopropylique puis dans l'alcool isopropylique), λ_{max}^{EtOH} 233, 265, 357 nm (ε 34.700, 24.800, 38.300) (Trouvé: C, 79,3; H, 5,2; N, 15,5. Calculé pour $C_{18}H_{15}N_3$: C, 79,1; H, 5,5; N, 15,4%).

Exemple 67

2-Chloro-6-nitro-α-carboline

On agite 5 g (24,6 mmoles) de 2-chloro-α-carboline avec 10 ml d'acide nitrique concentré (d, 1,42) pendant 18 heures. En versant le mélange sur de l'eau on obtient un solide qu'on recristallise dans le diméthylformamide, obtenant ainsi 3,55 g (58%) de 2-chloro-6-nitro-α-carboline sous forme d'aiguilles crème, p.f. supérieur à 410°; λ_{max}^{EtOH} 231, 286, 304 nm (solution saturée) (Trouvé: C, 53,5; H, 2,5; Cl, 14,5; N, 16,6. Calculé pour $C_{11}H_6ClN_3O_2$: C, 53,3; H, 2,44; Cl, 14,32; N, 17,0%).

Exemple 68

2-Butylamino-6-nitro-α-carboline

On chauffe 1 g (0,45 mmoles) de 2-chloro-6-nitro-α-carboline et 6 ml de n-butylamine, pendant 16 heures, dans un tube scellé. On élimine l'excès de n-butylamine et on traite le résidu par le carbonate de sodium 2N, on dissout dans le chloroforme et applique sur quatre plaques de 20 x 20 cm recouvertes d'une couche épaisse(1,5 mm) de silice-HF. Par élution à l'aide de méthanol à 2% dans le chloroforme on obtient 333 mg (29%) de 2-butylamino-6-nitro-α-carboline (dans le chloroforme), p.f. 189-190° , λ_{max}^{EtOH} 225, 272, 298, 338 nm (ε 26.560; 13.650; 12.700, 38.260).

Exemple 69

2-(2'-Diéthylaminoéthylamino)-6-nitro-α-carboline

On chauffe 500 mg (2,02 mmoles) de 2-chloro-6-nitro-α-carboline et 5 ml de N,N-diéthyléthylènediamine dans un tube scellé, à 200°, pendant 15 heures. On verse le mélange sur de l'eau et on recristallise le solide orangé dans l'éther, obtenant ainsi 216 mg (32%) de 2-(2'-diéthylaminoéthylamino)-6-nitro-α-carboline, p.f. 170-175°.

λ_{max}^{EtOH} 270, 297, 338; (ε 13.800, 12.000, 37.900) (Trouvé: C, 61,8; H, 6,4; N, 20,7. Calculé pour $C_{17}H_{21}N_5O_2$: C, 62,4; H, 6,5; N, 21,4%)

Exemple 70

9-Benzyl-2-chloro-6-nitro-α-carboline

On agite 96 mg (4 mmoles) d'hydrure de sodium, pendant une heure, avec une suspension de 2-chloro-6-nitro-α-carboline (495 mg, 2 mmoles) dans le glyme (25 ml). On ajoute 1,2 ml (10 mmoles) de bromure de benzyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures. On élimine le solvant et l'excès de bromure de benzyle, sous vide, puis on lave le résidu à l'eau, obtenant ainsi un solide jaune qui fournit des aiguilles jaune pâle de 9-benzyl-2-chloro-6-nitro-α-carboline dans l'acétate d'éthyle (423 mg, 62%), p.f. 220°, λ_{max}^{EtOH} 232, 253†, 288, 300†, 335 nm (ε 28.700, 13.900, 27.900, 25.300, 14.300) †inflexion. (Trouvé: C, 64,2; H, 3,6; Cl, 10,6; N, 12,6. Calculé, pour $C_{18}H_{12}ClN_3O_2$: C, 64,0; H, 3,58; Cl, 10,5; N, 12,5%).

Exemple 71

9-Benzyl-2-butylamino-6-nitro-α-carboline

On chauffe 750 mg (2,22 mmoles) de 9-benzyl-2-chloro-6-nitro-α-carboline avec 10 ml de n-butylamine, pendant 12 heures, à 200°, dans un tube scellé. Après avoir éliminé l'excès de butylamine et avoir lavé à l'aide de carbonate de sodium 2N, on cristallise le résidu huileux dans l'éthanol, obtenant ainsi 524 mg (63%) de 9-benzyl-2-butylamino-6-nitro-α-carboline sous forme de spares jaune vif, p.f. 131-2° , λ_{max}^{EtOH} 228, 277, 300, 338 (ε 26.500, 14.000; 14.500; 43.500) (Trouvé: C, 70,5; H, 5,8; N, 14,8. Calculé pour $C_{22}H_{22}N_4O_2$: C, 70,6; H, 5,92; N, 15,0%).

Exemple 72

2,6 Dichloro-9-méthyl-α-carboline

On ajoute lentement un mélange de chlore (1,71 g, 24 mmoles) dans le tétrachlorure de carbone, à 3,5 g (16,2 mmoles) de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline dans un mélange de tétrachlorure de carbone (40 ml) et de chloroforme (10 ml). Après avoir agité pendant une heure, on traite le mélange par l'hydroxyde de sodium 2N (30 ml), et on évapore la phase organique à sec. Par recristallisation du résidu,d' abord dans le benzène (10 ml) puis dans le pétrole léger (éb. 80-100°) on obtient 750 mg (18%) de 2,6-dichloro-9-méthyl-α-carboline , p.f. 185-188°. Une troisième recristallisation (pétrole léger, élève le point de fusion jusqu'à 188-190°, λ max (EtOH) 227,

269, 307 (ε 49.800, 20.300, 23.300) (Trouvé: C, 57,1; H, 3,5; Cl, 28,1; N, 10,9. Calculé pour $C_{12}H_8Cl_2N_2$: C, 57,4; H, 3,2; Cl, 28,2; N, 11,2%).

EXEMPLE 73

2-Butylamino-6-chloro-9-méthyl-α-carboline

On chauffe 350 mg (1,39 mmole) de 2,6-dichloro-9-méthyl-α-carboline et 2,5 ml de butylamine, pendant 16 heures, à 200°, dans un tube scellé. On répartit le mélange entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On élimine l'acétate d'éthyle, et on obtient une huile qu'on traite par une solution éthanolique de chlorure d'hydrogène puis par l'éther, obtenant ainsi 0,4 g de chlorhydrate de 2-butylamino-6-chloro-9-méthyl-α-carboline, p.f. 194-196° (éthanol), λ_{max}^{EtOH} 245, 267†, 349 (solution saturée), † inflexion. (Trouvé: C, 58,9; H, 5,9; N, 12,4; Cl, 21,7. Calculé pour $C_{16}H_{18}ClN_3.HCl$: C, 59,3; H, 5,9; N, 12,9; Cl, 21,9%).

Exemple 74

6-Chloro-2-(5'-hydroxypentylamino)-9-méthyl-α-carboline

On chauffe 300 mg (1,19 mmole) de 2,6-dichloro-9-méthyl-α-carboline et 0,5 ml de 5-aminopentanol à 190°, pendant 3 heures. On répartit le mélange entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau, la phase organique donnant une huile. Par acidification au chlorure d'hydrogène éthanolique suivie de traitement à l'éther, on obtient 213 mg de chlorhydrate solide de 6-chloro-2-(5'-hydroxypentylamino)-9-méthyl-α-carboline, p.f. 213,5-215,5° (éthanol), λ_{max}^{EtOH} 245,5, 267 †, 350 nm (ε 46.800; 12.300; 28.300). † inflexion. (Trouvé: C, 57,0; H, 5,8; Cl, 20,3; N, 11,5. Calculé pour $C_{17}H_{20}ClN_3O.HCl\ 1/4.H_2O$: C, 57,0; H, 6,0; Cl, 19,8; N, 11,7%).

Exemple 75

2-Chloro-9-méthyl-6-nitro-α-carboline

On ajoute 780 mg (32,4 mmoles) d'hydrure de sodium à une suspension agitée de 2-chloro-6-nitro-α-carboline (7,3 g, 29,4 mmoles) dans le glyme sec (200 ml). Au bout d'une heure, on ajoute 2 ml d'iodure de méthyle et on agite le mélange pendant encore une heure. On détruit l'excès d'hydrure de sodium en ajoutant quelques gouttes d'eau, on élimine la majeure partie du glyme et on ajoute du carbonate de sodium 2N. On obtient un solide jaune qui, par recristallisation dans l'acétate de butyle, donne 5,0 g de 2-chloro-9-méthyl-6-nitro-α-carboline, p.f. 269-271°. λ_{max}^{EtOH} 231, 254†, 288, 299†,

336 (ε 25.900, 9.200, 27.400, 24.700, 13.700) † inflexion. (Trouvé: C, 54,9; H, 3,2; Cl, 13,6; N, 15,9. Calculé pour $C_{12}H_8ClN_3O_2$: C, 55,1; H, 3,08; Cl, 13,55; N, 16,1%).

Exemple 76

2-Butylamino-9-méthyl-6-nitro-α-carboline

On chauffe 700 mg de 2-chloro-9-méthyl-6-nitro-α-carboline avec 3 ml de butylamine, dans un tube scellé, à 200°, pendant 16 heures. On répartit le contenu du tube entre de l'eau et de l'acétate d'éthyle; on traite l'huile, obtenue à partir de la phase organique, par du chlorure d'hydrogène éthanolique suivi d'éther. Par cristallisation du solide résultant dans l'éthanol et après avoir rendu basique, on obtient 170 mg de 2-butylamino-9-méthyl-6-nitro-α-carboline (dans l'éther isopropylique), p.f. 90°, λ_{max}^{EtOH} 231, 279, 302, 339 nm (ε 24.300, 12.600, 13.700, 38.400) (Trouvé; C, 64,3; H, 6,3; N, 18,5. Calculé pour $C_{16}H_{18}N_4O_2$: C, 64,4; H, 6,1; N, 18,8%).

Exemple 77

2-(n-Butylamino)-9-(3'-diméthylaminopropyl)-α-carboline

On chauffe 0,65 g de bromhydrate de 2-chloro-9-(3'-diméthylaminopropyl)-α-carboline et 5 ml de n-butylamine, dans un tube scellé, à 210°, pendant 16 heures. On élimine l'excès d'amine et on répartit le résidu entre une solution de carbonate de sodium et du benzène. Par élimination du benzène on obtient une gomme qu'on dissout dans l'éthanol et acidifie par une solution éthanolique de bromure d'hydrogène, et, par dilution à l'éther, on obtient 0,5 g de dibromhydrate de 2-(n-butylamino)-9-(3'-diméthylaminopropyl)-α-carboline, p.f. 213-216°. (Trouvé: C, 49,0; H, 6,2; Br, 32,1; N, 11,6. Calculé pour $C_{20}H_{28}N_4 . 2HBr$: C , 49,3; H, 6,2; Br, 32,8; N, 11,5%).

Exemple 78

2-Méthylamino-9-N-morpholinométhyl-α-carboline

On basifie 0,47 g (2 mmoles) de chlorhydrate de 2-méthylamino-α-carboline dans 30 ml d'eau par 4 ml d'hydroxyde de sodium 2N et on extrait la suspension par l'acétate d'éthyle (2 x 60 ml). On réunit les extraits, on les lave à l'eau, on les sèche et on les évapore à sec.

On dissout le solide jaune dans l'éthanol (30 ml), on le mélange avec de la morpholine (0,52 g, 6 mmoles) et une solution de formol à 36% (0,67 ml, environ 8 mmoles) et on chauffe au reflux pen-

dant 19 heures. On évapore le mélange jusqu'à obtention d'une huile jaune qu'on redissout dans l'éthanol (30 ml) et traite avec une quantité supplémentaire de morpholine et de formol, comme décrit ci-dessus. Par évaporation, au bout de 24 heures de chauffage au reflux, on obtient une huile qu'on extrait par l'éther. On lave soigneusement la solution éthérée à l'hydroxyde de sodium 2N et à l'eau; on extrait en retour les couches aqueuses, à l'éther. On réunit les extraits éthérés, on sèche, on évapore, et on obtient 0,64 g d'une huile jaune qu'on cristallise dans l'éthanol aqueux, obtenant ainsi le composé nommé dans le titre (0,22 g, 38%), p.f. 220°, λ max (EtOH) 240 (ε 32.070) 267 (ε 12.670) 287-288 nm (ε 2.587). (Trouvé: C, 68,3; H, 6,5; N, 17,9; Calculé, pour $C_{17}H_{20}N_4O$: C, 68,9; H, 6,8; N, 18,9%).

Exemple 79

2-Chloro-d-carboline

On chauffe 500 mg de 5-chloro-3-phényltriazolo-[4,5-b]-pyridine, à 200°, avec 3 g d'acide polyphosphorique. On dilue le mélange à l'eau et on cristallise le solide résultant dans l'éther, obtenant ainsi 30 mg de 2-chloro-d-carboline, p.f. 264-266°, semblable à la substance décrite à l'exemple 29.

La substance de départ utilisée pour cette préparation est obtenue comme suit:

(1) 2-Anilino-6-chloro-3-nitropyridine

On chauffe 5,0 g de 2,6-dichloro-3-nitropyridine (A.R.Katritzky et al., J. Chem. Soc., 1967 (B), 1204), 2,4 ml d'aniline et 2,4 g de bicarbonate de sodium, au reflux, pendant 3 heures, dans l'éthanol. On élimine le solvant et on répartit le résidu entre de l'eau et du chloroforme. Par chromatographie de l'huile obtenue à partir de la phase organique, sur colonne d'alumine (Qualité H; 450 g), en utilisant un système à 25% de chloroforme et 75% de pétrole léger comme éluant. on obtient 4,9 g de 2-anilino-6-chloro-3-nitropyridine, p.f. 102-104° (cyclohexane); λ max (EtOH) 143, 292, 410 (ε 17.500, 15.200; 7.100) (Trouvé: C, 53,2; H, 3,3; Cl, 14,0; N, 16,9. Calculé pour $C_{11}H_8ClN_3O_2$: C, 52,9; H, 3,23; Cl, 14,2; N, 16,8%).

(2) 3-Amino-2-anilino-6-chloropyridine

On hydrogène 250 mg de 2-anilino-6-chloro-3-nitropyridine, dans 25 ml d'acétate d'éthyle, en présence de palladium à 10% sur charbon (90 mg) jusqu'à consommation de la quantité théorique de gaz. On

sépare le catalyseur par filtration et on élimine le solvant, obtenant ainsi 238 mg de 3-amino-2-anilino-6-chloropyridine sous forme d'une huile foncée. On transforme directement ce produit en la triazolopyridine décrite ci-dessous.

(3) 5-Chloro-3-phényltriazolo[4,5-b]-pyridine

On soumet 238 mg de 3-amino-2-anilino-6-chloropyridine, dans 5 ml d'acide acétique et 3 ml d'acide chlorhydrique 2N, à une diazotation à 4°, à l'aide de nitrite de sodium (76 mg) dans l'eau (4 ml). On agite le mélange pendant une heure, on le dilue à l'eau, on recristallise dans l'éthanol le solide résultant, obtenant ainsi 50 mg de 5-chloro-3-phényltriazolo[4,5-b]-pyridine, p.f. 120-122°, λ_{max}^{EtOH} 236, 272 (ε 15.100, 9.750) (Trouvé: C, 57,3; H, 3,3; Cl, 15,1; N, 23,8. Calculé pour $C_{11}H_7ClN_4$: C, 57,3; H, 3,1; Cl, 15,4; N, 24,3%).

Exemple 80

2-Acétoxy-9-acétyl-α-carboline

On chauffe 4,0 g de 1-oxyde d'α-carboline dans 40 ml d'anhydride acétique, pendant 0,5 heure. On élimine le solvant sous pression réduite et on recristallise le résidu dans l'éthanol (charbon de carb.) obtenant ainsi le composé acétoxy (2,75 g, 47%), p.f. 153-154°. Une seconde cristallisation dans l'éthanol (charbon de carb) donne la 2-acétoxy-9-acétyl-α-carboline, p.f. 155-157,5°, λ_{max}^{EtOH} 229, 262, 292 nm (ε 35.200, 13.700, 15.500), τ($CDCl_3$) 7,61 ($OCOCH_3$), 6,95 ($NCOCH_3$), 1,73, 1,96 (doublet, J 8 c.p.s.) (Trouvé: C, 67,1; H, 4,4; N, 10,2. Calculé pour $C_{15}H_{12}N_2O_3$: C, 67,15; H, 4,5; N, 10,4%).

Exemple 81

2-Hydroxy-α-carboline

On chauffe 7,0 g de 2-acétoxy-9-acétyl-α-carboline au reflux, pendant 2 heures, dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (à 20% pds/vol, 210 ml) et de l'éthanol (140 ml). On élimine l'éthanol sous pression réduite, on ajoute de l'eau, et on sépare par filtration une petite quantité de solide. On neutralise le filtrat par l'acide chlorhydrique et on cristallise le précipité solide (4,56 g) dans l'éthanol, obtenant ainsi le composé hydroxylique (3,81 g, 65%) p.f. 293° (décomp.). Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient la 2-hydroxy-α-carboline, p.f. 294° (décomp), λ_{max}^{EtOH} 226, 261-262, 333 nm (ε 40.000, 12.100, 13.900), τ(Me_2SO) - 2,48 (OH), -1,02 (NH), 1,90, 3,00 (doublet, J 8 c.p.s.) (Trouvé: C, 72,0; H,

4,1; N, 14,9. Calculé pour $C_{11}H_8N_2O$: C, 71,7; H, 4,4; N, 15,2%).

Exemple 82

2-Acétoxy-α-carboline

Par acétylation du composé hydroxylique ci-dessus (0,70 g), par l'anhydride acétique (15 ml), à 100°, pendant 0,5 heure, on obtient 0,60 g (70%) de 2-acétoxy-α-carboline, p.f. 210°, λ_{max}^{EtOH} 259, 298 nm, (ε 14.900, 17.300) (Trouvé: C, 69,2; H, 4,6; N, 12,4. Calculé pour $C_{13}H_{10}N_2O_2$: C, 68,9; H, 4,5; N, 12,4%).

Exemple 83

2,4-Dichloro-9-méthyl-α-carboline

On agite pendant 2 heures, à température ambiante, une suspension de 2,4-dichloro-α-carboline (2,4 g) dans le 1,2-diméthoxyéthane (100 ml) et l'hydrure de sodium (0,338 g). On obtient ainsi une solution qu'on traite par l'iodure de méthyle (0,69 ml) et on continue à agiter pendant 2 heures. On élimine le solvant, on dilue à l'eau et on obtient 2,48 g de 2,4-dichloro-9-méthyl-α-carboline, p.f. 178-179° (acétate d'éthyle), λ_{max}^{EtOH} 243, 268, 302 nm (ε 25.470, 23.800, 16.600) (Trouvé: C, 57,0; H, 3,3; Cl, 27,9; N, 10,7. Calculé pour $C_{12}H_8Cl_2N_2$: C, 57,4; H, 3,2; Cl, 28,8; N, 11,1%).

Exemple 84

2-(n-Butylamino)-9-méthyl-α-carboline

On chauffe 50 g de 2-chloro-9-méthyl-α-carboline et 110 ml de n-butylamine, à 200°, dans un tube scellé, pendant 24 heures. On élimine l'excès d'amine et on répartit le résidu entre une solution de carbonate de sodium et du benzène. On secoue l'extrait benzénique avec un excès d'acide chlorhydrique 2N, on sépare le précipité solide par filtration et on le sèche. Par cristallisation dans l'éthanol on obtient 45 g de monoéthanolate de chlorhydrate de 2-(n-butylamino)-9-méthyl-α-carboline; en séchant à 60°/0,1 mm pendant 8 heures on obtient le sel non solvaté, p.f. 166-168°, λ_{max}^{EtOH} 240, 266, 347 nm (ε 36.600, 13.600, 22.400) (Trouvé: C, 66,4; H, 6,8; Cl, 12,3, N, 14,7. Calculé pour $C_{16}H_{19}N_3.HCl$: C, 66,3; H, 6,9; Cl, 12,2; N, 14,5%).

Exemple 85

2-Chloro-6,9-diméthyl-α-carboline

On soumet 750 mg de 3-amino-6-chloro-2-(N-méthyl-p-toluidino)-pyridine dans l'acide sulfurique concentré (8 ml) et l'eau (8 ml) à une diazotation à 6°, avec 230 mg de nitrite de sodium dans 4 ml d'

eau. On ajoute peu à peu 600 mg de cuivre précipité à la solution ainsi obtenue, et on continue à agiter à température ambiante pendant une heure et demie. On extrait le mélange par le chloroforme et on évapore la phase organique à sec, obtenant ainsi 590 mg d'un solide brun qui fournit la 2-chloro-6,9-diméthyl-α-carboline, p.f. 132-134° (éther isopropylique), λ_{max}^{EtOH} 240, 271, 307 nm (ε 22.600, 17.600, 19.500) (Trouvé: C, 67,4; H, 4,9; Cl, 15,1; N, 11,9. Calculé pour $C_{13}H_{11}ClN_2$: C, 67,7; H, 4,8; Cl, 15,4; N, 12,1%).

La substance de départ utilisée pour cette préparation est obtenue comme suit:

(1) 6-Chloro-3-nitro-2-(p-toluidino)-pyridine

On chauffe 1 g de 2,6-dichloro-3-nitropyridine (A.R.Katritzky et al, J.Chem.Soc., 1967 (B), 1204), 554 mg de p-toluidine et 480 mg de bicarbonate de sodium, au reflux, dans 15 ml d'éthanol, pendant une heure. On élimine l'éthanol et on répartit le résidu entre du chloroforme et de l'eau. On élimine le chloroforme, obtenant ainsi un solide orangé qu'un chromatographie sur colonne d'Alumine de Qualité H. Par élution à l'aide d'un système à 25% de chloroforme et 75% de pétrole léger (éb. 40-60°) on obtient 800 mg de 6-chloro-3-nitro-2-(p-toluidino)pyridine, p.f. 116-119° (alcool isopropylique). λ_{max}^{EtOH} 245, 297, 420 nm (ε 19.600; 17.500; 7.300) (Trouvé; C, 54,4; H, 3,9; Cl, 13,4; N, 16,0. Calculé pour $C_{12}H_{10}Cl\,N_3O_2$: C, 54,6; H, 3,8; Cl, 13,5; N, 15,9%).

(2) 6-Chloro-2-(N-méthyl-p-toluidino)-3-nitro-pyridine

On agite 100 mg d'hydrure de sodium avec 500 mg de 6-chloro-3-nitro-2-(p-toluidino)pyridine dans 10 ml de glyme sec, pendant 30 minutes. On ajoute 2 ml d'iodure de méthyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures. Après avoir ajouté quelques gouttes d'eau et éliminé le glyme, on répartit le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Par élimination du solvant organique suivie de cristallisation de l'huile résiduelle (500 mg) dans le cyclohexane, on obtient la 6-chloro-2-(N-méthyl-p-toluidino)-3-nitropyridine, p.f. 113-115°, λ_{max}^{EtOH} 260, 300, 405 nm (ε 14.400, 11.980, 2700) (Trouvé: C, 57,3; H, 4,5; Cl, 12,3; N, 15,8. Calculé pour $C_{13}H_{12}Cl\,N_3O_2$: C, 56,2; H, 4,4; Cl, 12,8; N, 15,1%).

(3) 3-Amino-6-chloro-2-(N-méthyl-p-toluidino) pyridine

On chauffe 2 g de 6-chloro-2-(N-méthyl-p-toluidino)-3-nitro-pyridine, à 70°, pendant 3 heures, avec 2,4 g de fer pulvérulent

dans 20 ml d'acide acétique cristallisable. On dilue le mélange à l'eau et on l'extrait par le chloroforme. Par élimination du chloroforme on obtient une huile qu'on lave à l'hexane chaud et qu'on extrait par le pétrole léger (éb. 40-60°). Par élimination du pétrole suivie de recristallisation du solide dans l'éther isopropylique, on obtient 565 mg de 3-amino-6-chloro-2-(N-méthyl-p-toluidino)-pyridine, p.f. 90-91°. λ_{max}^{EtOH} 242, 334 nm (ε 17.800, 9.960) (Trouvé: C, 63,3; H, 5,2; Cl, 14,2; N, 17,0. Calculé, pour $C_{13}H_{14}ClN_3$: C, 63,0; H, 5,7; Cl, 14,3; N, 17,0%).

Exemple 86

2-Butylamino-6,9-diméthyl-α-carboline

On chauffe 400 mg de 2-chloro-6,9-diméthyl-α-carboline et 3 ml de butylamine, dans un tube scellé, à 200°, pendant 16 heures. On répartit le mélange entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique 2N; on basifie la couche acide à l'aide de carbonate de sodium 2N et on l'extrait par le chloroforme. Par élimination du chloroforme suivie d'addition de bromure d'hydrogène éthanolique et d'éther on obtient 165 mg de bromhydrate de 2-butylamino-6,9-diméthyl-α-carboline, p.f. 227-229° (5 parties d'alcool isopropylique/1 partie de 2-méthoxyéthanol). λ_{max}^{EtOH} 242, 270, 349 nm (ε 41.600, 15.900, 23.300) (Trouvé: C, 58,2; H, 6,3; Br, 22,1; N, 11,9. Calculé, pour $C_{17}H_{21}N_3 \cdot HBr$; C, 58,6; H, 6,4; Br, 22,9; N, 12,1%).

Exemple 87

2-(n-Butylamino)-9-méthyl-α-carboline

On soumet 2,7 g de 3-amino-6-n-butylamino-2-N-méthylanilino-pyridine, dans un mélange acide sulfurique - eau (1-1, 30 ml), à une diazotation à 3-5°, par le nitrite de sodium (1,58 g) dans l'eau (42 ml). On ajoute peu à peu 10,8 g de cuivre pulvérulent précipité, en élevant progressivement la température jusqu'à 30°. Lorsque le dégagement d'azote cesse, on sépare le cuivre par filtration et on le lave au benzène. On alcalinise le filtrat par le carbonate de sodium 2N et on extrait par le benzène. On réunit les extraits et on les évapore jusqu'à obtention d'une gomme dont la chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie en couche mince confirment la présence de 2-n-butylamino-9-méthyl-α-carboline.

La substance de départ est préparée comme suit:

(1) 2-(n-Butylamino)-6-(N-méthylanilino)-5-nitropyridine

On chauffe au reflux, pendant 0,5 heure, 2 g de 2-chloro-6-

(N-méthylanilino)-5-nitropyridine (voir exemple 63) et 7,5 ml de n-butylamine. On élimine le solvant et on répartit le résidu entre du benzène et une solution de carbonate de sodium 2N. Par élimination du benzène on obtient 1,4 g de 2-(n-butylamino)-6-(N-méthylanilino)-5-nitropyridine, p.f. 93-99° (éthanol), λ_{max}^{EtOH} 304 nm (ε 21.300) (Trouvé: C, 64,1; H, 6,3; N, 18,8. Calculé pour $C_{16}H_{20}N_4O_2$ C: 64,0; H, 6,7; N, 18,7%).

(2) 3-Amino-6-n-butylamino-2-N-méthylanilino-pyridine

On secoue 0,5 g de 2-n-butylamino-6-N-méthylanilino-5-nitro pyridine, dans 75 ml d'acétate d'éthyle, avec de l'hydrogène, à la pression atmosphérique, en présence d'oxyde de platine (0,5 g, "Catalyseur d' Adams"). Le volume théorique d'hydrogène est absorbé en 15 minutes. On sépare le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat. On acidifie le résidu, (dans 5 ml d'éthanol et 15 ml d'éther) par du bromure d'hydrogène éthanolique, obtenant ainsi 0,46 g de dibromhydrate de 3-amino-6-n-butylamino-2-N-méthylanilino-pyridine, p.f. 170-192° (décomp.) (Trouvé: C, 44,1; H, 5,7; Br, 36,5; N, 13,3. Calculé pour $C_{16}H_{22}N_4 \cdot 2HBr$: C, 44,5; H, 5,6; Br, 37,0; N, 13,0%).

Exemple 88

Comprimé

2-Butylamino-9-méthyl-α-carboline	250 mg
Lactose	30 mg
Gomme d'acacia	15 mg
Stéarate de magnésium	5 mg

On dissout l'ingrédient actif dans une quantité suffisante d'eau pour obtenir un fluide à granuler et on ajuste le pH à une valeur d'environ 5,0, à l'aide d'acide citrique. On dissout la gomme d'acacia dans la même solution, et on utilise cette solution pour transformer le lactose en granulés. On fait passer les granulés à travers un tamis à mailles de 0,78 mm d'ouverture, on les sèche, on les lubrifie à l'aide du stéarate de magnésium et on les comprime.

Exemple 89

Capsules de gélatine dure

2-Butylamino-9-méthyl-α-carboline	250 mg
Lactose	47 mg
Stéarate de magnésium	3 mg

On mélange, de manière homogène, l'ingrédient actif et le lactose. On incorpore également le stéarate de magnésium, afin de réaliser de bonnes propriétés d'écoulement, et on répartit la poudre dans des capsules de gélatine dure de manière que chacune contienne 250 mg de l'ingrédient actif.

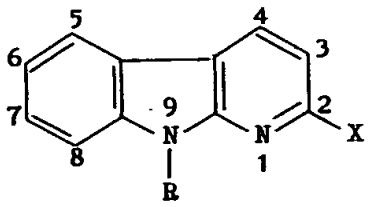
Exemple 90

Pulvérisation nasale

2-Butylamino-9-méthyl-α-carboline	250 mg
Citrate de sodium	1,25 mg
Chlorure de sodium : q.s. pour obtenir une solution isotonique.	
Sel de sodium du p-hydroxybenzoate de méthyle	0,25 mg
Sel de sodium du p-hydroxybenzoate de propyle	0,125 mg

REVENDICATIONS

1. Un composé caractérisé en ce qu'il répond à la formule:



I

(dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe aliphatique, araliphatique, aromatique ou acyle substitué ou insubstitué et X est un atome d'halogène ou le résidu d'un nucléophile) ainsi que ses sels physiologiquement compatibles.

2. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un atome de chlore, de brome ou d'iode ou le résidu d'un nucléophile carboné, oxygéné, azoté ou soufré.

3. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le noyau est, en outre, insubstitué ou substitué par des groupes hydroxy, aliphatiques, araliphatiques, aromatiques, carboxy, ester carboxylique, acylamino, amino, alcoylamino, acyloxy, éther, nitro ou acide sulfonique ou des atomes d'halogène.

4. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X représente un groupe hydroxy ou acyloxy ou le résidu d'un alcool ou d'un phénol, d'ammoniac ou d'un dérivé d'ammoniac d'un thiol ou thiophénol, d'un cyanure ou d'une méthine réactive.

5. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X est un groupe amino portant un ou deux groupes aliphatiques saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, un groupe O-aliphatique ou S-aliphatique, ou un substituant portant un groupe retirant des électrons en position α, ou un groupe acyloxy.

6. Un composé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que X est un groupe amino portant un groupe alcoyle, alcényle, alcynyle, cycloalcoyle, araliphatique ou aryle monocyclique.

7. Un composé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que les groupes aliphatiques ont de 1 à 10 atomes de carbone.

8. Un composé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que X est un groupe O- ou S-alcoyle, alcényle ou cycloalcoyle.

9. Un composé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que

les substituants N-, O- ou S- aliphatiques portent eux-mêmes d'autres substituants.

10. Un composé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que ces autres substituants sont des groupes amino, hydroxy ou thiol ou des groupes amino substitué, éther, thioéther ou acyloxy.

11. Un composé suivant la revendication 10, caractérisé en ce que ces autres substituants sont des groupes mono- ou dialcoylamino, alcoxy, alcoylthio ou acyloxy aliphatiques.

12. Un composé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que le groupe retirant des électrons en la position α dudit groupe aliphatique est un groupe carboxyle estérifié, cyano ou acyle.

13. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que X est un groupe méthoxy, butoxy, 2-diéthylamino-éthoxy, 2-hydroxyéthoxy, 3-hydroxypropoxy, 2-(2'-hydroxyéthoxy)-éthoxy ou 2-(2'-[2"-hydroxyéthoxy]-éthoxy)-éthoxy, un groupe amino, méthylamino, butylamino, octylamino, 2-diéthylaminoéthylamino, 2-hydroxypropylamino, 3-hydroxypropylamino, 2-hydroxyéthylamino, 5-hydroxy-n-pentylamino, 6-hydroxy-n-hexylamino, 3-méthoxypropylamino, anilino, morpholino, N'-méthylpipérazino ou diméthylamino, un groupe hydrazino, un groupe phénylthio, butyl thio, benzyl thio ou 2-diéthylaminoéthylthio, un groupe cyano, un groupe acétylméthyle, éthoxycarbonylméthyle ou dicyanométhyle ou un groupe acétoxy, propionyloxy, phénylacétoxy ou benzoyloxy.

14. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R est l'hydrogène, un groupe alcoyle ou un groupe dialcoylaminoalcoyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone dans chaque groupement alcoyle ou un groupe aralcoyle.

15. Un composé suivant la revendication 14, caractérisé en ce que R est un groupe méthyle, éthyle, propyle, hexyle, diméthylaminopropyle ou benzyle.

16. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le groupe X tel que défini à la revendication 1 est également présent, en outre, à la position 4.

17. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte un groupe 4-nitro ou 4-alcoyle.

18. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte, en position 6, un groupe alcoyle, nitro, amino,

alcoylamino ou acylamino ou un atome d'halogène.

19. Un composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 2-n-butylamino-α-carboline, la 2-(3-hydroxy-n-propylamino)-α-carboline, la 2-(5-hydroxy-n-pentylamino)-α-carboline, la 2-(3-méthoxy-n-propylamino)-α-carboline, la 2-(2-hydroxy-n-propylamino)-α-carboline, la 2-(2-diéthylaminoéthylamino)-α-carboline, la 2-diéthylamino-α-carboline, la 2-(2-hydroxyéthoxy)-α-carboline, la 2-(3-hydroxypropoxy)-α-carboline, la 2-[2-(2'-[2"-hydroxyéthoxy]-éthoxy)-éthoxy]-α-carboline, la 2-[2-(2'-hydroxy-éthoxy)-éthoxy]-α-carboline, la 2-méthylamino-9-méthyl-α-carboline, la 2-n-butylamino-9-méthyl-α-carboline, la 2-(5-hydroxy-n-pentylamino)-9-méthyl-α-carboline, la 2,4-di-n-butylamino-α-carboline, la 2-(3-hydroxypropoxy)-9-méthyl-α-carboline, la 2-butylamino-6,9-diméthyl-α-carboline, la 2-(6-amino-n-hexylamino)-9-méthyl-α-carboline la 2-méthylamino-9-morpholinométhyl-α-carboline, la 2-n-butylamino-9-(3-diméthylaminopropyl)-α-carboline, la 2-n-butylamino-6-nitro-α-carboline, la 2-n-butylamino-6-chloro-9-méthyl-α-carboline, la 2-(5-hydroxy-n-pentylamino)-6-chloro-9-méthyl-α-carboline, la 2-bromo-α-carboline, la 2-chloro-α-carboline, la 2-chloro-9-méthyl-α-carboline, la 2,4-dichloro-α-carboline, la 2-chloro-9-(3'-diméthylaminopropyl)-α-carboline, la 2-chloro-9-n-propyl-α-carboline, la 2-chloro-6,9-diméthyl-α-carboline, la 2-chloro-6-nitro-α-carboline, la 2-chloro-6-nitro-9-benzyl-α-carboline, la 2,6-dichloro-9-méthyl-α-carboline et la 2-chloro-6-nitro-9-méthyl-α-carboline.

20. Un composé suivant la revendication 19, caractérisé en ce qu'il est sous la forme d'un sel physiologiquement compatible de celui-ci.

21. Un composé suivant la revendication 20, caractérisé en ce qu'il est sous forme d'un sulfate, bromhydrate, chlorhydrate, phosphate, nitrate, alcoyl sulfonate, arylsulfonate, tartrate, citrate, maléate ou fumarate.

22. Une composition pharmaceutique ou vétérinaire caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé suivant la revendication 1, associé à un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiques ou vétérinaires et/ou autres agents médicamenteux.

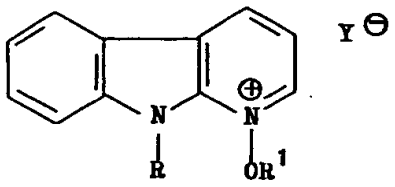
23. Une composition suivant la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle contient des agents anti-inflammatoires ou des antibiotiques.

24. Une composition suivant la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de doses unitaires.

25. Une composition suivant la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,05 à 4,0 g de substance antivirale active par dose unitaire.

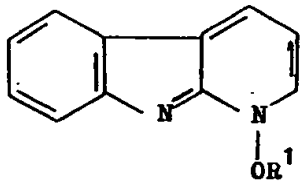
26. Une composition suivant la revendication 25, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,1 à 4,0 g de substance active par dose unitaire.

27. Un procédé de préparation de composés suivant la revendication 1, dans lesquels X est autre qu'un atome d'halogène ou qu'un groupe acyloxy, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de structure



II

(dans lequel R est tel que défini à la revendication 1 et R^1 est un groupe aliphatique ou araliphatique, mais étant insubstitué en position 2, et Y^- est l'anion d'un mono- ou polyacide organique ou inorganique) ou un composé de formule



III

(dans lequel R^1 est tel que défini ci-dessus à propos de la formule II) avec un réactif nucléophile.

28. Un procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que le réactif nucléophile fournit un nucléophile carboné, oxygéné, azoté ou soufré.

29. Un procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en milieu basique.

30. Un procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans un milieu solvant.

31. Un procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce

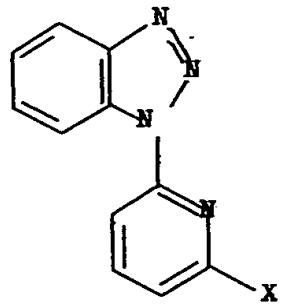
qu'on effectue la réaction à une température pouvant atteindre jusqu'à 200°C, en utilisant un récipient scellé lorsque cela est nécessaire.

32. Un procédé de préparation de composés suivant la revendication 1 dans lesquels X est autre qu'un atome d'halogène ou qu'un groupe acyloxy, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé suivant la revendication 1, dans lequel X est un atome d'halogène, avec un réactif nucléophile.

33. Un procédé suivant la revendication 32, caractérisé en ce que X est un atome de chlore ou de brome.

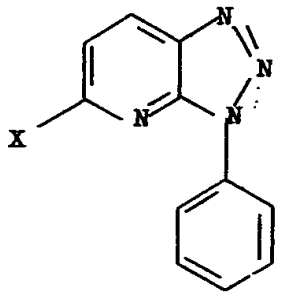
34. Un procédé suivant la revendication 32, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à la température de reflux du système ou dans un récipient scellé, à température plus élevée.

35. Un procédé de préparation de composés suivant la revendication 1 dans lesquels X et R ont les significations indiquées, caractérisé en ce qu'on traite un composé de formule



V

ou



VI

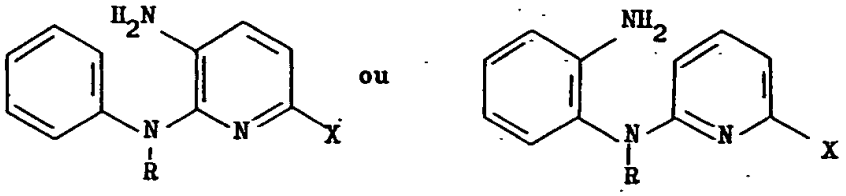
(dans lequel X a la signification définie à la revendication 1) par un acide.

36. Un procédé suivant la revendication 35, caractérisé en ce que l'acide est un acide minéral.

37. Un procédé suivant la revendication 36, caractérisé en ce que l'acide est l'acide sulfurique, phosphorique ou polyphosphorique anhydre.

38. Un procédé suivant la revendication 35, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température élevée comprise entre 100 et 250°C.

39. Un procédé de préparation de composés suivant la revendication 1 dans lesquels R est autre que l'hydrogène, caractérisé en ce qu'on diazote un composé de formule:



(dans lequel R et X sont tels que définis à la revendication 1, R étant autre que de l'hydrogène) et qu'on traite le diazonium intermédiaire à l'aide d'un catalyseur, réalisant ainsi la cyclisation.

40. Un procédé suivant la revendication 39, caractérisé en ce que le catalyseur est du cuivre pulvérulent précipité.

41. Un procédé suivant la revendication 39, caractérisé en ce que la température de la réaction est comprise entre 0 et 45°C.

42. Un procédé de préparation de composés suivant la revendication 1 dans lesquels X est un groupe acyloxy, caractérisé en ce qu'on fait réagir un 1-oxyde d'α-carboline avec un réactif acylant.

43. Un procédé suivant la revendication 42, caractérisé en ce que l'agent acylant est un anhydride symétrique ou mixte.

44. Un procédé suivant la revendication 42, caractérisé en ce que l'anhydride est engendré in situ.

45. Un procédé suivant la revendication 42, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction avec l'anhydride réactif à une température comprise entre 0 et 150°C.

46. Un procédé suivant la revendication 42, caractérisé en ce que R est l'hydrogène, la position 9 étant acylée simultanément.

47. Un procédé suivant la revendication 46, caractérisé en ce que le groupe 9-acyle introduit est ensuite hydrolysé.

48. Un procédé de préparation de composés suivant la revendication 1, dans lesquels X est un atome d'halogène et la position 4 est substituée, caractérisé en ce qu'on fait réagir le 1-oxyde de l'α-carboline substituée en 4 et insubstituée en 2 correspondante avec un oxyhalogénure de phosphore.

49. Un procédé suivant la revendication 48, caractérisé en ce que le substituant en position 4 est le chlore.

50. Un procédé suivant la revendication 48, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction dans un solvant amidique, imidique ou hydantoïnique substitué, ou dans un excès de l'oxyhalogénure en présence de 0,5 à 5% vol/vol d'eau et que le sel d'un métal alcalin ou alcalino-terreux est présent.

51. Un procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 1, dans lequel R est un groupe aliphatique ou araliphatique, caractérisé en ce qu'on transforme un composé de formule I dans lequel R est l'hydrogène en un dérivé de métal alcalin de celui-ci qu'on fait ensuite réagir avec un réactif R'Z dans lequel R' est un groupe aliphatique ou araliphatique et Z est un atome ou groupe qui se sépare en donnant un sel avec le métal alcalin.

52. Un procédé suivant la revendication 51, caractérisé en ce que Z est un atome d'halogène ou un groupe hydrocarbosulfonyle ou sulfate.

53. Un procédé de préparation d'un composé suivant la revendication 1 dans lequel R est un groupe aminométhyle tertiaire, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule I dans lequel R est l'hydrogène avec du formaldéhyde et une amine secondaire.

54. Un procédé de préparation de 6-halogéno- ou 6-nitro-α-carbolines suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir des α-carbolines insubstituées en 6 correspondantes avec un réactif halogénant ou nitrant.